

Entwicklung von neuroprotektiven Wirkstoffen basierend auf Amiden des 4-Phenoxyanilins und verwandten Verbindungen

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie
der PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von
Marlene Theresia Barho
aus Gießen

Marburg (Lahn) 2015

Erstgutachter: Prof. Dr. Martin Schlitzer

Zweitgutachter: Prof. Dr. Gerhard Klebe

Eingereicht am 02.06.2015

Tag der mündlichen Prüfung: 14.07.2015

Hochschulkennziffer: 1180

Meiner Familie, meinen Freunden, meinen Lehrern

The thrill is gone...

B.B. King (1925-2015)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	10
1.1 Apoptose	11
1.1.1 Physiologische Funktion der Apoptose	11
1.1.2 Auslösende Signalwege	12
1.1.3 Permeabilisierung der äußeren mitochondrialen Membran	14
1.2 Die Bcl-2-Proteine	15
1.2.1 Mechanistische Betrachtungen	16
1.2.1.1 Verdrängungs-Modell	17
1.2.1.2 Direkte Aktivierung	18
1.2.1.3 <i>Embedded-together-model</i>	18
1.2.1.4 Vereinigtes Modell	19
1.3 Das Protein Bid	19
1.3.1 Vorkommen und Struktur	20
1.3.2 Interaktionspartner und Effekte	22
1.4 Testung der Substanzen	25
1.4.1 HT-22 Neuronen als Modellsystem für Bid-vermittelten Zelltod ..	25
1.4.2 Bestimmung der Zellviabilität mit dem MTT-Assay	26
1.5 Inhibitoren für Protein-Protein-Interaktionen	28
1.6 Inhibitoren für Bcl-2 Proteine	29
1.6.1 Die Bid-Inhibitoren BI-6C9 (5) und BI-11A7 (6)	30
1.7 Vorarbeiten im Arbeitskreis Schlitzer	33
2 Zielsetzung	37
3 Ergebnisse und Diskussion	39
3.1 Erneute Annäherung an den Bid-Inhibitor BI-6C9 (5)	42
3.2 Variation des Molekülteils C	51
3.2.1 <i>N</i> -alkylierte Derivate	51
3.2.2 <i>N</i> -acylierte Derivate	56
3.3 Variation des Molekülteils B	61
3.3.1 Derivate der 1-Methylcyclohexancarbonsäure	61
3.3.2 Derivate der Tranexamsäure	63
3.3.3 Synthese von einfachen Amiden des 4-Phenoxyanilins (11)	65
3.4 Variation des Molekülteils A	72

3.4.1	Variationen der Verbrückung der Aromaten	72
3.4.2	Substituenten an 4'-Position	77
3.5	Verknüpfung der Molekülteile A und B	83
4	Zusammenfassung und Ausblick	85
5	Experimenteller Teil.....	95
5.1	Vorbemerkungen.....	95
5.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften:.....	98
	AAV 1: Darstellung von Carbonsäureamiden mittels Kupplungsreagenzien	98
	AAV 2: Abspaltung von Boc-Schutzgruppen.....	99
	AAV 3: N-Alkylierung mit Alkylhalogeniden	99
	AAV 4: Darstellung von Biarylethern ^[154]	100
	AAV 5: Reduktion von aromatischen Nitrogruppen mit SnCl ₂ ·2H ₂ O ..	101
	AAV 6: Katalytische Hydrierung	101
	AAV 7: Darstellung von Sulfonamiden aus Sulfonsäurechloriden	102
	AAV 8: Darstellung von Carbonsäureamiden mit Carbonsäurechloriden	102
5.3	Verbindungen.....	104
	Literaturverzeichnis	273
	Übersicht über die getesteten Verbindungen	279
	Veröffentlichungen	290
	Eidesstattliche Erklärung	292
	Danksagung	293

Abkürzungsverzeichnis

AIF – *apoptosis inducing factor*

Apaf-1 – *apoptotic protease activating factor 1*

Ar – Aryl

Bak – *Bcl-2 homologous antagonist/killer*

Bax – *Bcl-2-associated X protein*

Bcl-2 – *B-cell CLL/Lymphoma-2*

BH – *Bcl-2 homology*

Bid – *BH3-interacting domain death agonist*

Boc – *tert*-Butyloxycarbonyl

CAD – *caspase-activated DNase*

cBid – *Caspase-8 cleaved Bid*

Cbz – Benzyloxycarbonyl

δ – chemische Verschiebung

DC – Dünnschichtchromatographie

DCM – Dichlormethan

DISC – *death-inducing signaling complex*

DMF – Dimethylformamid

DMSO – Dimethylsulfoxid

DNA – Desoxyribonukleinsäure

EC₅₀ – Halbmaximale effektive Konzentration

EDC·HCl – 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid

EI – Elektronenstoß Ionisation

eq – Äquivalent

ESI – Elektronenspray Ionisation

Et₂O – Diethylether

EtOAc – Essigsäureethylester

EtOH – Ethanol

FLIM – *fluorescence lifetime imaging microscopy*

FRET – Förster-Resonanzenergietransfer

GSH – Glutathion, reduzierte Form

ges. – gesättigt

HATU – *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat

HBTU – 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat

HDAC – Histon-Deacetylase

HOBT – 1-Hydroxybenzotriazol

HRMS – hochaufgelöste Massenspektrometrie

HT-22 – immortalisierte hippocampale Neuronen der Maus

Htr2/Omi – *high temperature requirement protein 2*

IAP – *inhibitors of apoptosis proteins*

ICAD – *inhibitors of caspase-activated DNase*

ITC – Isotherme Titrationskalorimetrie

J – Kopplungskonstante

*m*CPBA – *m*-Chlorperoxybenzoesäure

MeOH – Methanol

MOMP – *mitochondrial outer membrane permeabilization*

mPTP – *mitochondrial permeability transition pore*

MS – Massenspektrometrie

MTBE – *tert*-Butylmethylether

MTT – 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid

NADH – Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid

NADPH – Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat

NEt₃ – Triethylamin

NMR – *nuclear magnetic resonance* / Kernresonanz

PBS – *phosphate buffered saline*

PPI – Protein-Protein-Interaktionen

ppm – *parts per million*

PyBOP – Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat

ROS – reaktive Sauerstoffspezies

RT – Raumtemperatur

SAR – *structure-activity relationships* / Struktur-Wirkungs-Beziehungen

SC – Säulenchromatographie

Smac/DIABLO – *second mitochondria-derived activator of caspases / direct IAP binding protein with low pI*

S_NAr – Nucleophile Substitution am Aromaten

SPR – *surface plasmon resonance* / Oberflächenplasmonen Resonanz

tBid – *truncated Bid*

TNF – Tumornekrosefaktor

VDAC – *voltage-dependent anion channel*

XIAP – *x-linked inhibitor of apoptosis proteins*

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Neuroprotektive Eigenschaften der zyklisierten Nebenprodukte.	45
Tabelle 2: Gegenüberstellung der Produktverhältnisse der verkürzten Syntheseroute.	45
Tabelle 3: Derivate des literaturbekannten Bid-Inhibitors BI-6C9 (5). ^[95,140]	47
Tabelle 4: <i>N</i> -alkylierte Derivate verschiedener Piperidin-4-carbonsäureamide.	53
Tabelle 5: <i>N</i> -alkylierte Derivate des Piperidin-4-carbonsäureamids 24519 (15).	54
Tabelle 6: <i>N</i> -alkylierte Derivate des Piperidin-4-carbonsäureamids 24519 (15).	55
Tabelle 7: <i>N</i> -acylierte Derivate des Piperidin-4-carbonsäureamids 24519 (15).	57
Tabelle 8: Derivate der 1-Methylcyclohexancarbonsäure.	62
Tabelle 9: Derivate der <i>trans</i> -4-(Aminomethyl)cyclohexan-1-carbonsäure (Tranexamsäure).	63
Tabelle 10: <i>N</i> -acylierte Derivate der Verbindung 99	65
Tabelle 11: Einfache Amide des 4-Phenoxyanilins (11).	66
Tabelle 12: Neuroprotektive Derivate verschiedener Antioxidantien.	67
Tabelle 13: Reihe basierend auf dem Bernsteinsäure-Derivat 24375 (125).	70
Tabelle 14: Derivate mit verschiedenen Gruppen als Verknüpfung der beiden Phenylringe.	75
Tabelle 15: Derivate von 24519 (15) mit verschiedenen Substituenten in der 4'- Position.	80
Tabelle 16: Evaluation der Richtung der Amidbindung.	84

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Bcl-2 Protein Bid spielt in den beiden auslösenden Wegen der Apoptose eine wichtige Rolle.	14
Abbildung 2: Struktur der Bcl-2 Proteine (modifiziert nach GILLIES <i>et al.</i>). ^[44] TM = Transmembran-Domäne.	16
Abbildung 3: Verschiedene Modelle der Beeinflussung der Bcl-2 Proteine untereinander (modifiziert nach CHI <i>et al.</i>). ^[48]	17
Abbildung 4: NMR-Struktur des humanen Bid Proteins als Cartoon-Darstellung (PDB: 2BID).	21
Abbildung 5: Übersicht über die Aktivierung von Bid und die postulierten Interaktionen.	24
Abbildung 6: Vereinfachte Darstellung des Glutamat-induzierten Zelltods in HT-22 Neuronen, modifiziert nach OPPERMANN.	26
Abbildung 7: Reduktion des farblosen Reagenz MTT (1) zum violetten Formazan 2	27
Abbildung 8: Die Bcl-2 Inhibitoren ABT-737 (3) und Navitoclax (4).	30
Abbildung 9: Im NMR-Experiment gefundene Fragmente 7-9 und die resultierenden Bid-Inhibitoren BI-6C9 (5) und BI-11A7 (6). ^[95]	32
Abbildung 10: Vergleich der Strukturen des Inhibitors BI-6C9 (5) mit einer unwirksamen Substanz (10) aus der auf dem <i>scaffold hopping</i> beruhenden ersten Reihe.	33
Abbildung 11: Das Fragment 4-Phenoxyanilin (11) und Strukturen der von SCHRADER synthetisierten Thia-zolidin-2,4-dione. Eine formale Reduktion der Biarylether-Partialstruktur lieferte das neuroprotektive Derivat 13	33
Abbildung 12: Vergleich des Fragments BI-2A7 (7) und des Mimetikums 14	34
Abbildung 13: Strukturen der beiden Derivate 15 und 16 des 4-Phenoxyanilins (11) mit der höchsten neuroprotektiven Aktivität im MTT-Assay.	34
Abbildung 14: Ergebnisse des tBid-Überexpressions-Assays 24519 (15) und 24521 (16).	35
Abbildung 15: Dockinglösung der Piperidin-4-carbonsäure-Derivate 24519 (15) und 24521 (16) in 3D- und 2D-Darstellung.	36
Abbildung 16: Ausgangsverbindung Schl-24519 (15), hier R = H, mit der gewählten Unterteilung	37
Abbildung 17: Beispielhafte Gegenüberstellung der Darstellung der Ergebnisse des MTT-Assay als Balkendiagramm und Tabelle. Gezeigt ist Verbindung 28123 (17).	40
Abbildung 18: Strukturformel der unwirksamen Verbindung 10 aus dem <i>scaffold hopping</i>	43
Abbildung 19: Zur Synthese der Derivate wurden 4-Phenoxyanilin (11), 4-Phenylsulfanylanilin (18), 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (19) und 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (20) verwendet.	43

Abbildung 20: Die Nootropika Piracetam (28) und Aniracetam (29).....	44
Abbildung 21: Strukturen des <i>N</i> -Phenylthiazolidin-2,4-dions (13) und des Pyrrolidons 27	44
Abbildung 22: Die Verbindung 28290 (46) zeigt bereits in einer Konzentration von 5 μ M eine signifikante Protektion der HT-22 Neuronen und ist nicht toxisch.....	49
Abbildung 23: Ergebnisse des MTT-Assays des Ethers 28344 (44).....	51
Abbildung 24: Zur Synthese verwendete, kommerziell erhältliche Anilin-Derivate (19 ; 47-49).....	52
Abbildung 25: Acylierte Derivate des Piperidin-4-carbonsäureamids 15	57
Abbildung 26: Fluoreszierendes Derivat von Schl-24519 (15).....	60
Abbildung 27: Die beiden neuroprotektiven Derivate der Reihe. Von besonderem Interesse für weitere Synthesen ist das β -Alanin-Derivat 28322 (90).....	61
Abbildung 28: Ergebnisse des MTT-Assay des Tranexamsäurederivats 28319 (104) bei niedrigeren Konzentrationen.....	64
Abbildung 29: Ergebnisse des MTT-Assay des Sinapinsäurederivats 28264 (122) bei niedrigeren Konzentrationen.....	69
Abbildung 30: Strukturen der Bernsteinsäurederivate 24365 (124) und 24375 (125)..	69
Abbildung 31: Zur Synthese verwendete Anilin-Derivate 141 , 142 , 143 , 18 , 144	72
Abbildung 32: Das Aminoderivat 154 zeigt bereits bei 1 μ M eine signifikante Protektion der Neuronen. Die Verbindung ist im MTT-Assay nicht toxisch.	76
Abbildung 33: Ein von SCHRADER synthetisiertes Derivat von mit einem Fluorsubstituenten in der 4'-Position (159).....	77
Abbildung 34: Das Alken 162 entstand als Nebenprodukt der Boc-Abspaltung durch Eliminierung von Wasser.....	78
Abbildung 35: Bestimmung der neuroprotektiven Aktivität des Trifluormethyl-Derivats 179 . Bereits bei 5 μ M wird eine volle Protektion der Neuronen im MTT-Assay erreicht, bei höheren Konzentrationen als 25 μ M zeigt die Substanz toxische Effekte.....	82
Abbildung 36: Struktur des Bid-Inhibitors BI-6C9 (5).....	85
Abbildung 37: Struktur des unwirksamen BI-6C9-Analogons 10	86
Abbildung 38: Die protektive Verbindung 46 und die möglicherweise noch potentere Substanz 193	86
Abbildung 39: Unterteilung der Ausgangsverbindung 24519 (15).....	88
Abbildung 40: Verbindung 68 zeigt bei 10 μ M eine signifikante Protektion der Neuronen und ist nicht toxisch.....	88
Abbildung 41: Verbindung 80 zieht eine signifikante Protektion ab 25 μ M, das β -Alanin-Derivat 90 bereits bei 1 μ M. Beide Verbindungen sind nur leicht toxisch.	89
Abbildung 42: Das protektive, aber stark toxische Derivat 104	90
Abbildung 43: Strukturen verschiedener neuroprotektiver Derivate von Antioxidantien (117 , 120 , 122).....	90
Abbildung 44: Die Bernsteinsäurederivate 125 und 134 . Der Abstand von zwei Methyleinheiten zwischen den Carbonylgruppen stellte sich als optimal dar. .	91

Abbildung 45: Die beiden besten Varianten für den Austausch der Verbrückung zwischen den Aromaten.	92
Abbildung 46: Alle gezeigten Strukturen zeigen eine deutliche Protektion der Neuronen, problematisch ist vor allem die Toxizität der Verbindung 179	92
Abbildung 47: Die drei besten Grundstrukturen der vorliegenden Arbeit. Markiert sind die Strukturelemente, die im Rahmen weiterer präparativer Arbeiten modifiziert werden können.	93

1 Einleitung

Der Untergang von Nervenzellen zieht schwerwiegende Folgen nach sich: kognitive Einschränkungen und sowohl sensorische, als auch motorische Ausfallerscheinungen führen zu Veränderungen der Persönlichkeit, Behinderungen und letztendlich zum Tod der Betroffenen. Gerade in einer alternden Gesellschaft treten Krankheitsbilder, die auf Neurodegeneration beruhen, verstärkt in den Fokus. „Alzheimer“, „Parkinson“ und „Schlaganfall“ sind im öffentlichen Bewusstsein präsent wie nie. In Deutschland leben beispielsweise zurzeit etwa 1,4 Mio. Menschen mit einer Demenzerkrankung, davon leiden etwa 60% unter *Morbus Alzheimer*.^[1]

Andere Krankheitsbilder, die auf Neurodegeneration beruhen treten keineswegs erst im hohen Alter in Erscheinung. Hirnverletzungen durch Traumata oder Minderdurchblutung können bereits im Kindesalter auftreten. Erblich bedingte Krankheiten wie *Chorea Huntington* oder besonders aggressive Formen von *Morbus Alzheimer* manifestieren sich in der Regel zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr, *Multiple Sklerose* oft schon im jungen Erwachsenenalter. Ein Absterben von Motoneuronen ist der Auslöser der Symptome der *Amyotrophen Lateral Sklerose*.^[2]

Das Interesse an der Entwicklung von Substanzen mit neuroprotektiven Eigenschaften ist aufgrund der Prävalenz neurodegenerativer Erkrankungen sehr hoch.^[3] Im Jahr 2011 befanden sich über 1000 Substanzen in verschiedenen Entwicklungsstadien.^[4] Große Hindernisse für eine Wirkstoffentwicklung in diesem Bereich stellen die häufig noch nicht vollständig aufgeklärten und komplexen Pathomechanismen dar. Tiermodelle können den meist langjährigen Verlauf der Erkrankungen im Menschen nur unzureichend simulieren.^[5]

So unterschiedlich auch Symptome, Verläufe und Ursachen dieser Störungen sein mögen, liegt allen das Absterben von Nervenzellen durch den programmierten Zelltod zugrunde.^[6]

1.1 Apoptose

Der Begriff Apoptose bezeichnet das Absterben von Zellen, das durch eine komplexe und hochkonservierte Signalkaskade ausgelöst wird. Man spricht auch vom „Selbstmord-Programm“ der Zelle oder dem programmierten Zelltod. Im Gegensatz zu anderen Formen des Zelltods zeichnen sich apoptotische Zellen durch eine besondere Morphologie aus: Die Zellen schrumpfen und es entstehen Vesikel, in denen die Zellfragmente eingeschlossen werden. Diese Vesikel werden Apoptosekörperchen genannt und können phagozytiert werden. Kennzeichnend für diesen Prozess ist also die saubere Entfernung der Zellen aus dem Zellverband ohne eine Freisetzung intrazellulärer Substanzen, wie z.B. Zytokinen, Proteasen und Ionen, die sonst einen schädlichen Einfluss auf die umliegenden Zellen ausüben würden. Eine Entzündungsreaktion wie beim nekrotischen Absterben von Zellen tritt nicht auf.^[7,8] Eine exakte Trennung dieser beiden Vorgänge ist nicht immer möglich. Mittlerweile sind auch Mischformen beider Prozesse bekannt.^[9]

Bereits im Jahr 1972 wurde die Apoptose als eine einzigartige Reaktion auf verschiedene Arten von zellulärem Stress beschrieben.^[7] Eine genaue Untersuchung der zugrunde liegenden Prozesse wurde allerdings erst in den 1990er Jahren begonnen, nachdem der Entwicklungsprozess des Fadenwurmes *Caenorhabditis elegans* auf zellulärer Ebene untersucht worden war. Von den 1090 Zellen des adulten Wurmes werden genau 131 kontrolliert durch Apoptose entfernt. An diesem immer gleich ablaufenden Vorgang wurde die Allgemeingültigkeit des Prozesses abgeleitet.^[10,11]

In Säugetierzellen wurde als erstes in die Apoptose involviertes Protein das atypische Onkogen *B-cell CLL/lymphoma 2* (Bcl-2) identifiziert, das im Gegensatz zu anderen Onkogenen nicht die Zellteilung vorantreibt, sondern die Onkogenese durch die Inhibition von Apoptose auslöst.^[12,13]

1.1.1 Physiologische Funktion der Apoptose

Die Apoptose begleitet einen Organismus vom Beginn der Embryonalentwicklung an. Sie dient sowohl dem gezielten Auf- und Abbau von Strukturen (z.B. Rückbildung der Häutchen zwischen den Fingern in der Embryogenese), als auch allgemein der Erhaltung eines gesunden Gewebes. Bestimmte Zelltypen werden in regelmäßigen Abständen erneuert, die alten Zellen müssen dabei entfernt werden.^[14] Eine besondere Rolle kommt dem apoptotischen Zelltod in Bezug auf die Entstehung von Tumoren zu. Durch intra-

zelluläre Kontrollmechanismen können fehlerhafte Zellen erkannt und durch Apoptose eliminiert werden, bevor eine unkontrollierte Vermehrung beginnen kann. Geraten diese Mechanismen außer Kontrolle entstehen Krebserkrankungen.^[15]

Schlüsselproteine der Apoptose-Kaskade sind eine bestimmte Familie von Cystein-Proteasen, die ihre Substrate ausschließlich an Asp-xxx Motiven spalten: Die Caspasen. Sie werden konstitutiv exprimiert und liegen als inaktive Proenzyme im Zytosol vor. Nach einer Aktivierung von außen oder durch autokatalytische Spaltung beginnt eine Kaskade, durch welche innerhalb kurzer Zeit eine sehr große Anzahl dieser Proteasen aktiv werden kann.^[8,16] Von besonderer Relevanz sind die Initiator-Caspasen 2, 8, 9 und 10, sowie die Effektor-Caspasen 3, 6 und 7.^[17,18]

1.1.2 Auslösende Signalwege

Man unterscheidet prinzipiell zwei verschiedene Signalwege, über welche die Apoptose eingeleitet werden kann. Der extrinsische Weg wird durch membranständige Rezeptoren aus der TNF-Rezeptorfamilie ausgelöst (beispielsweise Fas-Rezeptor). Bei Bindung eines Liganden (Fas-Ligand) an die äußere, cysteinreiche Domäne werden an der intrazellulären Domäne des Rezeptors bestimmte Adapterproteine rekrutiert, welche die Initiator-Caspase 8 binden und deren autokatalytische Spaltung vermitteln und so die Caspase-Kaskade in Gang bringen. Dieser Komplex wird DISC genannt (*death-inducing signaling complex*).^[19–21]

Eine Variante des extrinsischen Weges ist der durch zytotoxische T-Zellen induzierte Perforin/Granzym Weg. Perforin bildet Poren, durch welche die Cystein-Proteasen Granzym A und B in die Zellen eindringen können. Granzym B aktiviert Procaspase 10 und kann auch das pro-apoptotische Protein Bid (*BH3-Interacting domain death agonist*) spalten und aktivieren. Dieses leitet dann den intrinsischen Weg ein. Auch eine direkte Aktivierung der Effektor-Caspase 3 ist möglich. Granzym A hingegen induziert einen alternativen Weg, der nicht von den Caspasen abhängig ist. Auf diesen soll hier nicht näher eingegangen werden.^[8,22–27]

Der intrinsische Weg wird durch zelluläre Stresssignale ausgelöst, hierzu zählen z.B. erhöhte Konzentrationen von Ca^{2+} -Ionen und reaktiven Sauerstoffspezies, aber auch beispielsweise ein Mangel an Wachstumsfaktoren.^[8] Mitglieder der Bcl-2-Proteinfamilie registrieren diese Veränderungen und leiten die Permeabilisierung der äußeren Mitochon-

drien-Membran ein (*mitochondrial outer membrane permeabilization* - MOMP).^[14,28] Dadurch werden normalerweise sequestrierte Proteine wie Zytochrom c, Smac/DIABLO (*second mitochondria-derived activator of caspases / direct IAP binding protein with low pI*) und AIF (*apoptosis inducing factor*) aus dem Intermembranraum freigesetzt. Im Zytosol bildet Zytochrom c mit den Proteinen Apaf-1 (*apoptotic protease activating factor 1*) und der Initiatorcaspase 9 das sogenannte Apoptosom,^[29] Smac bindet vor allem an IAPs (*inhibitors of apoptosis-proteins*) und inaktiviert somit diese Regulatoren,^[30–32] während AIF in den Zellkern einwandert und dort maßgeblich an der Fragmentierung von DNS beteiligt ist (**Abbildung 1**).^[33]

Die beiden Wege sind verknüpft, beeinflussen einander und münden auch schließlich in der gleichen Endstrecke, nämlich der Aktivierung der Effektor-Caspasen, die wiederum Proteasen und Endonukleasen, insbesondere CAD (*caspase-activated DNase*) aktivieren.^[24,34] Dies führt im Weiteren zur Fragmentierung von DNS und dem Abbau des Zytoskeletts und der Kernproteine. Schließlich bilden sich die bereits genannten Apoptosekörperchen, auf deren Außenseite Phosphatidylserin als Signal für die Phagozytose präsentiert wird.^[8,16]

Ein wichtiger Verknüpfungspunkt der beiden Wege ist das Bcl-2-Protein Bid, das sowohl durch Caspase 8 über den extrinsischen Weg aktiviert werden kann,^[35] als auch über die Ca^{2+} -abhängigen Cysteinproteasen Calpaine, die insbesondere bei einer Calciumüberladung der Zelle aktiv werden.^[36,37]

Zusammengefasst gibt es beim programmierten Zelltod also zwei Schlüsselschritte: zum einen die Aktivierung der Effektor-Caspasen und zum anderen die Permeabilisierung der äußeren mitochondrialen Membran. Der letztgenannte Vorgang ist höchst komplex und trotz intensiver Forschung noch nicht vollständig verstanden. Die genauen Mechanismen, die zum Austritt der oben genannten Proteine aus dem Intermembranraum führen, werden intensiv diskutiert. Möglicherweise ist das Zusammenspiel von mehreren Prozessen dafür verantwortlich.

Extrinsischer Weg

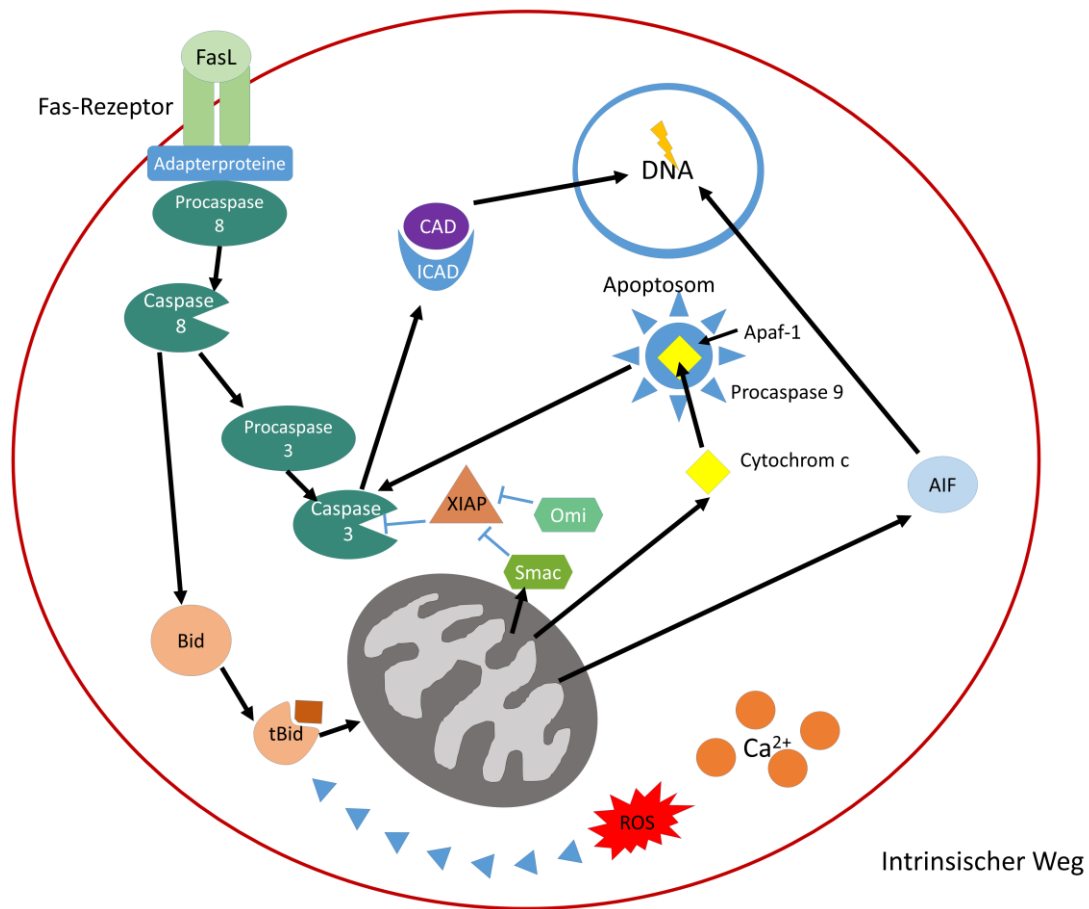


Abbildung 1: Das Bcl-2 Protein Bid spielt in den beiden auslösenden Wegen der Apoptose eine wichtige Rolle.

Der extrinsische Weg beginnt mit der Bindung des Fas-Liganden an den Todesrezeptor Fas (TNF-Rezeptorfamilie). Durch die Bindung werden intrazellulär Adapterproteine und die Procaspase 8 gebunden (*death inducing signaling complex* - DISC). Nach einer autokatalytischen Spaltung aktiviert die Caspase 8 zum einen die Effektor-Caspase 3 und zum anderen das pro-apoptotische Bid-Protein (Bid → tBid – *truncated Bid*). Bid kann ebenfalls über den intrinsischen Weg, der beispielsweise durch oxidativen Stress (*reactive oxygen species* – ROS) oder Calciumüberladung der Zellen induziert wird, aktiviert werden. Das Protein ist maßgeblich an der Permeabilisierung der äußeren mitochondrialen Membran beteiligt. Die folgende Freisetzung verschiedener Proteine aus dem Intermembranraum führt zu einer Verstärkung der Aktivität von Caspase 3 durch die Inhibition von anti-apoptotischen Proteinen wie XIAP (*x-linked inhibitor of apoptosis*). Cytochrom c bildet mit weiteren Proteinen das Apoptosom, dessen Aufgabe primär in der Aktivierung weiterer Effektor-Capsasen, vor allem Caspase 3, liegt. Ein wichtiges Substrat der Caspase 3 ist der Inhibitor der Caspase-aktivierte DNase (ICAD). Der apoptose-induzierende Faktor (AIF) und die Caspase-aktivierte DNase (CAD) leiten die Fragmentierung der DNA ein, es kommt zum Abbau zellulärer Strukturen. Dies stellt die gemeinsame Endstrecke der beiden auslösenden Wege dar.

1.1.3 Permeabilisierung der äußeren mitochondrialen Membran

Ein postulierter Mechanismus beruht auf der Annahme eines Anschwellens der Mitochondrien durch Osmose infolge einer gestörten Integrität der inneren mitochondrialen

Membran. Dies führt letztendlich zum Platzen der Mitochondrien und somit zur Freisetzung von Substanzen aus dem Intermembranraum.^[38]

Darüber hinaus wird die Bildung von Poren aus verschiedenen Membranproteinen und Lipiden diskutiert. Die mitochondriale Membran enthält eine große Anzahl verschiedener Proteine und Kanäle, welche den Austausch von Substanzen zwischen dem Zytosol und den Mitochondrien kontrollieren. Eine Reihe dieser Proteine wird für die Entstehung der sogenannten mPTP (*mitochondrial permeability transition pore*) verantwortlich gemacht. Als Hauptkomponente dieser Pore wird der spannungsabhängige Anionen-Kanal (VDAC – *voltage-dependent anion channel*) postuliert.^[39–42]

Ein weiteres Modell stellt vor allem die Bcl-2-Proteinen in den Mittelpunkt des Prozesses. Auf sie soll im Weiteren näher eingegangen werden.

1.2 Die Bcl-2-Proteine

Die Bcl-2-Proteinfamilie besteht aus drei Untergruppen von Proteinen, geordnet nach Struktur und Funktion. Das gemeinsame Strukturelement dieser Protein-Familie sind die BH-Domänen (*Bcl-2-homology-domains*). Die erste Gruppe bilden die sogenannten BH3-Proteine, welche als zelluläre Sensoren für verschiedene Stresssignale dienen. Sie beinhalten für gewöhnlich nur die BH3-Domäne. Eine Ausnahme ist das Protein Bid, dessen Struktur und Funktion noch genauer beschrieben werden soll. Durch direkte oder indirekte Einflussnahme können sie die pro-apoptotischen Multidomänen-Proteine Bax (*Bcl-2 associated X protein*) und Bak (*Bcl-2 homologous antagonist killer*) aktivieren, die in die Permeabilisierung der äußeren mitochondrialen Membran involviert sind. Diese Untergruppe enthält also die eigentlichen Effektor-Proteine. Die dritte Gruppe besteht aus den anti-apoptotischen Familienmitgliedern, unter anderem auch dem bereits erwähnten Namensgeber Bcl-2. Diese Proteine interagieren sowohl mit den BH3-Proteinen als auch mit Bak und Bax und verhindern deren pro-apoptotische Aktivität. Sie enthalten wie die Effektoren Bak und Bax alle vier BH-Domänen (**Abbildung 2**).^[14,28,43]

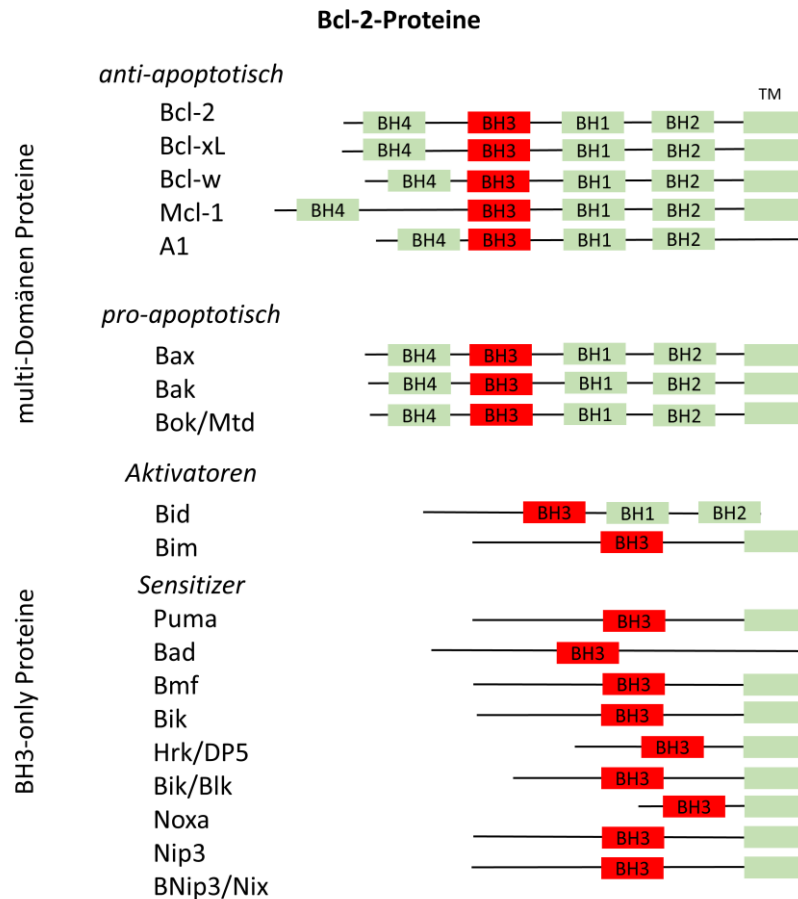


Abbildung 2: Struktur der Bcl-2 Proteine (modifiziert nach GILLIES *et al.*).^[44] TM = Transmembran-Domäne.

Das Protein Bid wird zu den *BH3-only* Proteinen gezählt, unterscheidet sich aber strukturell durch das Vorliegen weiterer BH-Domänen.

1.2.1 Mechanistische Betrachtungen

Zu Beginn der Forschung im Bereich der Apoptose wurde zunächst angenommen, dass allein die Konzentrationsverhältnisse zwischen pro- und anti-apoptotischen Proteinen über das Schicksal der Zelle entscheiden (Rheostat-Modell).^[45,46] Nachdem jedoch immer mehr über die Struktur und Funktion der Proteine der Apoptose-Kaskade bekannt wurde, wurde deutlich, dass die Regulation insbesondere auf der Ebene der Mitochondrien deutlich aufwendiger vonstattengeht. Die genauen Mechanismen der gegenseitigen Beeinflussung der Bcl-2-Proteine untereinander sind komplex und bisher noch nicht vollständig aufgeklärt. Es existieren derzeit vier Modelle, die im Folgenden kurz beschrieben werden sollen (**Abbildung 3**).^[47]

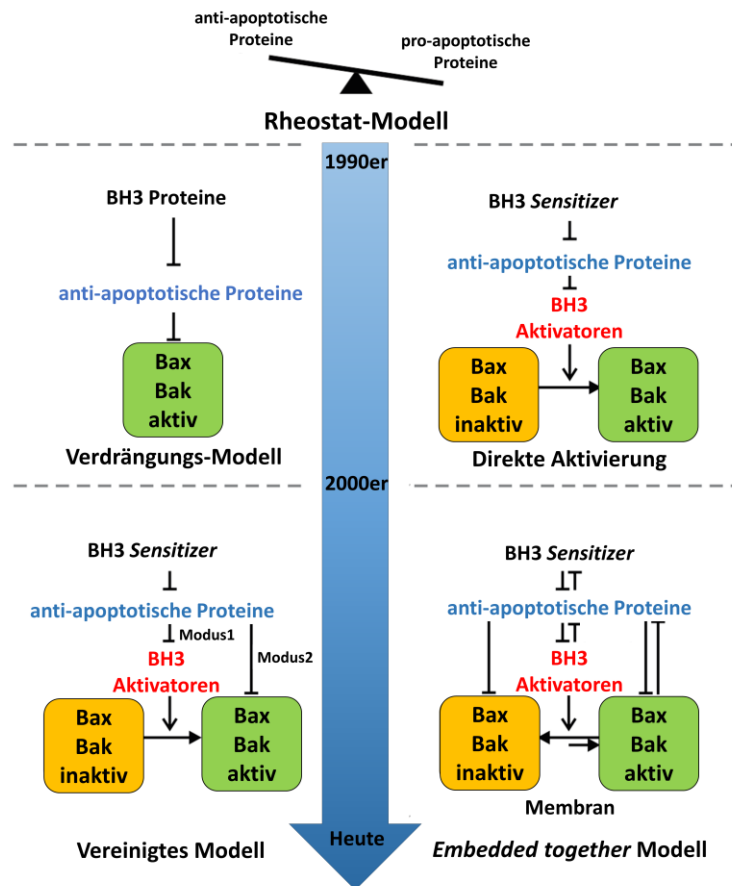


Abbildung 3: Verschiedene Modelle der Beeinflussung der Bcl-2 Proteine untereinander (modifiziert nach CHI *et al.*^[48]).

Rheostat-Modell: Das Verhältnis zwischen pro- und anti-apoptotischen Proteinen entscheidet über das Schicksal der Zelle. **Verdrängungs-Modell:** Bax und Bak liegen in aktiver Form vor, werden aber durch anti-apoptotische Proteine gehemmt, solange diese nicht durch BH-3 Proteine inaktiviert werden. **Direkte Aktivierung:** Bax und Bak müssen durch die BH-3 Aktivatoren aktiviert werden. Diese sind erst aktiv, wenn die BH3 Sensitizer sie aus ihrer Bindung an die anti-apoptotischen Proteine freigesetzt haben. **Embedded-together Modell:** Die Mitochondrien-Membran wird als zentraler Schauplatz und Einflussfaktor für die Aktivierung/Hemmung der Proteine mit einbezogen. Zusätzlich wird ein direkter Einfluss der anti-apoptotischen Proteine auf die Effektoren Bax und Bak angenommen. Die Beeinflussung der Proteine untereinander ist wechselseitig. **Vereinigtes Modell:** Die anti-apoptotischen Proteine wirken durch zwei Modi hemmend auf die Aktivität von Bax und Bak. Entweder direkt (Modus 2) oder indirekt durch die Hemmung der BH3-Aktivatoren (Modus 1), die inaktive Bax und Bak-Proteine aktivieren. Modus 1 kann durch die BH3-Sensitizer kompensiert werden.

1.2.1.1 Verdrängungs-Modell

In diesem Modell sind Bax und Bak konstitutiv aktiv und lösen die Permeabilisierung der äußeren Mitochondrien-Membran aus, solange sie nicht von den anti-apoptotischen Pro-

teinen gehemmt werden. Die Aufgabe der BH3-Proteine besteht darin, die anti-apoptotischen Proteine aus ihrer Interaktion mit Bak und Bax zu verdrängen und diese somit zu aktivieren.^[49,50]

1.2.1.2 Direkte Aktivierung

Dieses Modell geht von einer Aufteilung der BH3-Proteine in sogenannte *Aktivatoren* (tBid, Bim, Puma) und *Sensitizer* (Bad, Noxa, Bik, Bmf, Hrk, Bnip3) aus. Die Aktivatoren besitzen eine hohe Affinität zu den Effektoren Bak und Bax, können aber zunächst nicht mit ihnen interagieren, da sie als Heterodimere mit den anti-apoptotischen Familienmitgliedern vorliegen. Die *Sensitizer* können durch eine Bindung an die anti-apoptotischen Bcl-2 Proteine die Aktivatoren aus ihrer Wechselwirkung freisetzen. Die Aktivatoren sind dann in der Lage, direkt mit den Effektor-Proteinen Bak und Bax zu interagieren und so die Permeabilisierung der äußeren Mitochondrien-Membran auszulösen.^[51–54]

1.2.1.3 *Embedded-together-model*

In dieser Betrachtung wird eine aktive Beteiligung der mitochondrialen Membran bei der Aktivierung von Bak und Bax angenommen und Aspekte der vorher genannten Modelle verknüpft: In der Gegenwart von Membranen laufen starke strukturelle Änderungen in den Tertiärstrukturen der Bcl-2-Proteine ab, die ihre Affinität zu Bindungspartnern maßgeblich beeinflussen. Auch posttranslationale Modifikationen spielen in diesem Kontext eine Rolle. Dazu zählen Phosphorylierung, Myristoylierung, Ubiquitinierung und auch proteolytische Modifikationen.^[55] Die BH3-*Sensitizer* binden ausschließlich an anti-apoptotische Proteine und verdrängen sowohl die Aktivatoren als auch die membrangebundenen Konformere von Bak und Bax, welche dann in diesem Zustand direkt die Permeabilisierung der äußeren Mitochondrien-Membran einleiten können. Die BH3-Aktivatoren interagieren in diesem Modell sowohl mit Bak und Bax (Förderung der Einlagerung in die mitochondriale Membran), als auch mit den anti-apoptotischen Familienmitgliedern. Deren Bindung an die Membran wird ebenfalls gefördert und so ihre Wechselwirkung mit Bak und Bax verhindert. Diese sind dann folglich aktiv. Umgekehrt gilt natürlich auch, dass die gebundenen BH-3 Proteine nicht mehr mit Bak und Bax interagieren können. Diese Prozesse sind Gleichgewichtsreaktionen, die von den relativen lokalen Proteinkonzentrationen abhängen.^[56–60]

1.2.1.4 Vereinigtes Modell

Aufbauend auf dem *embedded-together-model* werden in diesem Modell zwei verschiedene Wege postuliert, die simultan ablaufen. Die anti-apoptotischen Proteine binden an die als Aktivatoren fungierenden BH3-Proteine (Modus 1), sowie direkt an die Effektoren Bak und Bax (Modus 2) um den apoptotischen Zelltod zu verhindern. Die BH3-Sensitizer können die BH-3 Aktivatoren aus dieser Bindung freisetzen, weshalb diese Form der Inhibition als weniger effizient eingestuft wird. Welcher der beiden Modi jedoch vorherrscht, ist abhängig von Zelltyp und dem auftretenden Stressor. Im Vergleich dazu werden im *embedded-together-model* dynamische Gleichgewichte angenommen. Im vereinigten Modell wird ein Einfluss der Interaktion von Bak und Bax mit den anti-apoptotischen Proteine auf die Teilung und Fusion von Mitochondrien diskutiert. Dies ist ein zentraler neuer Aspekt.^[61]

Für ein vollständiges Verständnis der Prozesse ist vor allem eine Untersuchung der Funktion der Proteine in lebendigen Zellen notwendig. Die Gegenwart der mitochondrialen Membran wird als essenziell für eine vollständige Aufklärung der Vorgänge angenommen. Ein Einsatz der FLIM FRET-Methode (*fluorescence lifetime imaging microscopy Förster resonance energy transfer*) könnte hier in den nächsten Jahren möglicherweise den entscheidenden Durchbruch erbringen.^[62] Mit dieser Methode können die Interaktionen von markierten Proteinen in lebendigen Zellen beobachtet werden. Ein Protein trägt den Fluoreszenz-Donor, das andere den Akzeptor. Anders als bei anderen Methoden wird hier nicht die Intensität der Fluoreszenz gemessen sondern die Lebensdauer des angeregten Zustands.

1.3 Das Protein Bid

Bid (*BH3-interacting domain death agonist*) ist ein pro-apoptotisches Mitglied der Bcl-2-Proteinfamilie. Es besteht aus 195 Aminosäuren und besitzt ein Molekulargewicht von 22 kDa. Erstmals beschrieben wurde das Protein im Jahre 1996.^[63] Als erstes pro-apoptotisches Bcl-2-Protein wurden für Bid sowohl Interaktionen mit anderen pro-apoptotischen als auch anti-apoptotischen Proteinen postuliert (vgl. oben genannte Modelle).^[64]

1.3.1 Vorkommen und Struktur

Bid wird in verschiedenen Gewebetypen synthetisiert, die höchste Konzentration findet man in der Niere.^[63] Das regulatorische Protein p53 funktioniert als zellulärer Sensor für verschiedenartige Schädigungen und ist mitverantwortlich für die Expression des Proteins Bid.^[65] Das native Protein ist sehr stabil, wohingegen die aktive Form tBid nur eine Halbwertszeit von 1,5 h aufweist. Durch Ubiquitinierung wird tBid zu einem Substrat des Proteasoms. Dieser Zusammenhang erklärt auch die pro-apoptotische Wirkung des Proteasom-Inhibitors *Bortezomib*.^[66] Weiterhin erhöht Bid auch die Sensitivität von Zellen gegenüber HDAC-Inhibitoren.

Neben seiner zentralen Rolle bei der Auslösung der Apoptose spielt Bid auch eine Rolle im Zellzyklus.^[67,68]

Die Struktur des humanen und murinen Proteins wurde 1999 parallel von zwei Gruppen durch NMR-Experimente aufgeklärt.^[69,70] Im Gegensatz zu den anderen BH3-Proteinen zeigt Bid eine geordnete Struktur, die den Multidomänen-Proteinen der Familie wie Bcl-2, Bcl-xL (beide anti-apoptotisch) und Bax ähnelt. Auch eine Ähnlichkeit zu bakteriellen Toxinen, die über die Einlagerung in Membranen agieren, ist erkennbar.^[71–73]

Das Protein besteht aus acht α -Helices: die beiden zentralen Helices 6 und 7 bilden eine sogenannte Haarnadelstruktur und vermitteln die Einbettung in die Membran,^[74] die übrigen Helices sind amphipatisch und umgeben die zentralen Helices. In der nicht in helicale Abschnitte eingebundenen Schleifenregion befinden sich die Spaltstellen für verschiedene Proteasen (**Abbildung 4**).^[69]

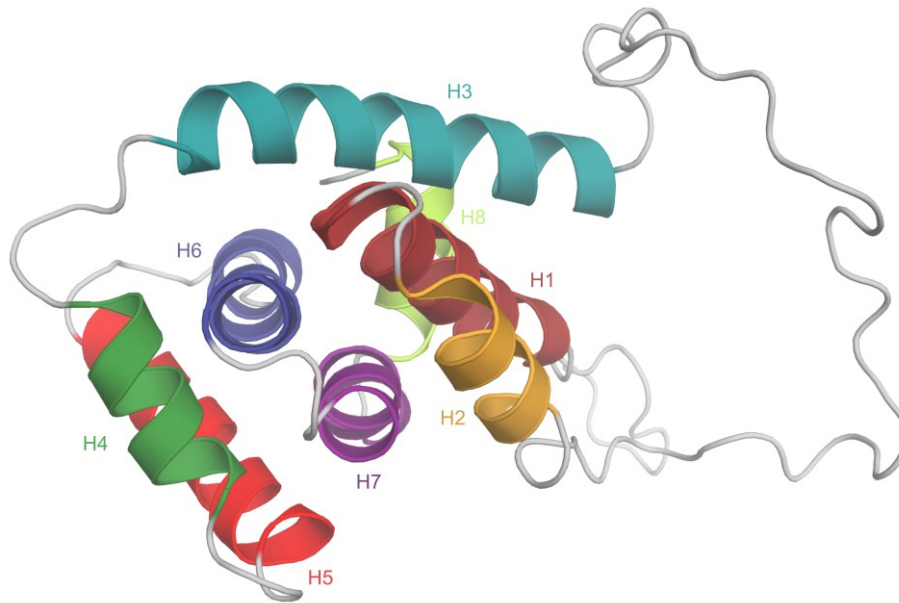


Abbildung 4: NMR-Struktur des humanen Bid Proteins als Cartoon-Darstellung (PDB: 2BID).

Die zentralen Helices 6 und 7 bilden eine Haarnadel-Struktur und verankern das Protein in der Mitochondrien-Membran. Die BH3-Domäne befindet sich in Helix 3. Die Spaltstellen für verschiedene Proteasen liegen in der Schleifen-Region.

Anders als die anderen BH3-Proteine enthält das native Bid am *N*-Terminus weitere BH-Domänen (vgl. **Abbildung 2**). Dies behindert in diesem Zustand die pro-apoptotische Aktivität des Proteins, es kommt jedoch nicht zu einer vollständigen Desaktivierung.^[75–78] Bei der Spaltung durch Caspase 8 wird dieser Teil des Proteins abgetrennt und in der Folge die volle Aktivität erreicht. Weiterhin wird in diesem Zuge auch die BH3-Domäne freigelegt.^[69,70] Der Prozess der Aktivierung ist jedoch erst vollständig abgeschlossen, wenn das Protein in Wechselwirkung mit der mitochondrialen Membran tritt. Bis zu diesem Ereignis bleiben die aus der Spaltung resultierenden Fragmente, genannt p7 (7 kDa) und p15 (15 kDa/tBid), zunächst durch hydrophobe Wechselwirkungen assoziiert. Dieser Komplex wird als cBid bezeichnet. Erste konformative Änderungen, welche die Translokation zu den Mitochondrien anregen, finden allerdings bereits direkt nach der Spaltung statt.^[35,79–81] Weiterhin wird durch die Spaltung eine Konsensus-Sequenz für Myristoyltransferasen freigelegt. Der Fettsäurerest wird auf den neuen *N*-Terminus Gly60 übertragen. Dieser Prozess erhöht ebenfalls die Affinität zur Membran und führt zu einer enorm gesteigerten Aktivität des Proteins.^[79,82] Bei der Dissoziation der Fragmente in der Membran spielt das exklusiv in der mitochondrialen Membran vorkommende Lipid Cardiolipin eine wichtige Rolle.^[83–85] Das mitochondriale Protein Mtch2 beschleunigt darüber hinaus auch die tBid vermittelte Bax-Aktivierung.^[81,86]

Bid ist ein Substrat von Caspase 8,^[35] Calpainen^[36,37] und Cathepsinen.^[87] Aus diesem Grund verknüpft es verschiedene Wege, welche die Apoptose einleiten. Alle Spaltstellen liegen in der Schleifenregion. Auch lysosomale Enzyme und andere Proteasen sind in der Lage, Bid zu spalten.^[64,88,89] Unter anderem ist Bid ein Substrat der Pro-Caspase 10 und der Effektor-Caspase 3.^[90,91] Letzteres ist als Verstärkungsmechanismus im späteren Verlauf der Apoptose einzustufen.

1.3.2 Interaktionspartner und Effekte

Konsens besteht über die zentrale Rolle des Proteins beim neuronalen Zelltod, der verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen zu Grunde liegt.^[6] Die Spaltung von Bid wird als maßgeblicher, verstärkender Schlüsselschritt für die oben beschriebenen Prozesse auf der Ebene der Mitochondrien gesehen. Bid-*knockout* Mäuse sind resistent gegen neuronalen Zelltod durch Mangel an Sauerstoff und Glucose und zeigen keine sekundär auftretenden Schäden nach traumatischen Hirnverletzungen. Eine Inhibition des Proteins durch pharmakologisch wirksame Substanzen oder RNA-Interferenz bewirkt bei Neuronen in Zellkultur ebenfalls Resistenz gegen Minderversorgung mit Sauerstoff und Glucose, exzitatorische Glutamat-Toxizität und Schädigung durch Amyloid β -Peptide.^[92–94]

Im Gegensatz zu anderen *knockout*-Modellen für Bcl-2-Proteine entwickeln sich Bid defiziente Mäuse normal und ohne ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Tumoren.^[95]

Ein Eingreifen von Bid in die Integrität der mitochondrialen Membran führt zur Freisetzung von Proteinen aus dem Intermembranraum (Zytochrom c, Smac/DIABLO, AIF, Htr2/Omi) und damit verbunden zu einer erhöhten Permeabilität, Depolarisierung, Veränderungen in der Struktur der Cristae und der Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies.^[96–98]

Für das Erreichen der obengenannten Effekte muss Bid mit anderen Proteinen in der Membran interagieren.

Bisher wird angenommen, dass die pro-apoptotische Wirkung des Proteins hauptsächlich über die Effektor-Proteine Bak und Bax vermittelt wird. Wechselwirkungen mit anti-apoptotischen Proteinen hemmen die Interaktion von Bid mit den Effektoren und damit verbunden ihre Aktivierung. Im Umkehrschluss wird so aber auch die Bindung der anti-

apoptotischen Proteine an die Effektoren verhindert, welche dann wiederum aktiv werden können. Es konnte beispielsweise experimentell gezeigt werden, dass Bid über die BH3-Domäne mit Bax interagiert und so dessen Einlagerung in die Membran fördert und die Oligomerisierung induziert. Natives Bax bildet ausschließlich in der Gegenwart von Bid Poren, welche permeabel für Ionen sind. Erst in der Kombination mit dem negativ geladenen Lipid Cardiolipin entstehen Poren ausreichender Größe für den Durchlass von Proteinen. Die genaue Struktur und Zusammensetzung dieser Poren ist noch nicht vollständig aufgeklärt.^[72,99,100]

Im Arbeitskreis CULMSEE wurden von OPPERMANN zahlreiche Experimente zur Untersuchung der Interaktion Bid/VDAC1 durchgeführt. Verschiedene *in vitro* Modelle in Zellkultur und an künstlichen Membransystemen bestätigten die vermutete Interaktion. Zusätzlich konnte eine Wechselwirkung der beiden Proteine in primären Neuronen und im Tiermodell für zerebrale Ischämie gezeigt werden. Diese Ergebnisse zeigen die Wechselwirkung von Bid und VDAC1 als einen möglicherweise entscheidenden Mechanismus für die Permeabilisierung der mitochondrialen Membran und unterstützen die postulierte Bildung der mPTP (*mitochondrial permeability transition pore*).^[101]

Beschrieben ist darüber hinaus die Freisetzung des Proteins Bak aus seiner Wechselwirkung mit dem Kanalprotein VDAC2, worauf Bak aktiv werden kann. Dieser Prozess spielt in nicht-neuronalen Zellen eine Rolle.^[102]

Gerade die vielfältigen Interaktionen des Bid-Proteins machen die Komplexität der auslösenden Prozesse für die Permeabilisierung der mitochondrialen Membran deutlich. In zahlreichen Experimenten wurden die oben beschriebenen Interaktionspartner des Proteins in verschiedenen isolierten Umgebungen identifiziert. Bisher ist es jedoch noch nicht gelungen, diese verschiedenen Mechanismen im Zusammenspiel zu beobachten und abschließend zu klären, welcher Prozess in lebenden Zellen dominiert bzw. welcher Zusammenhang zwischen den verschiedenen postulierten Mechanismen besteht (**Abbildung 5**).

1.4 Testung der Substanzen

Die Testung der synthetisierten Substanzen wurde von OPPERMANN und ELSÄSSER im Arbeitskreis CULMSEE an einem etablierten Modellsystem für den neuronalen Zelltod durchgeführt.

1.4.1 HT-22 Neuronen als Modellsystem für Bid-vermittelten Zelltod

Als etabliertes Modellsystem für den neuronalen Zelltod, der intrinsisch durch oxidativen Stress ausgelöst wird, kann eine immortalisierte neuronale Zelllinie aus Mäusen verwendet werden (HT-22 Neuronen). Die Auslösung des Zelltods erfolgt durch eine indirekte Schädigung mit Glutamat.

HT-22 Zellen besitzen keine Glutamat-Rezeptoren auf der Oberfläche, sondern einen Glutamat-Cystin Antiporter, der Cystin in die Zellen einschleust. Werden die Zellen hohen Konzentrationen von Glutamat von außen ausgesetzt, verarmen sie an Cystein und im Folgenden auch an Glutathion.^[103–105] Reaktive Sauerstoffspezies und Radikale können dadurch nicht mehr abgefangen werden. Der Prozess wird durch einen Funktionsverlust der Glutathion Peroxidase 4 und eine Aktivierung der 12/15 Lipxygenase verstärkt.^[106] Die Zellen sind also massivem oxidativem Stress ausgesetzt, der eine Aktivierung und Translokation des Proteins Bid zu den Mitochondrien hervorruft und somit den Zelltod auslöst (**Abbildung 6**).

Obwohl der auslösende Prozess sich deutlich von der exzitatorischen Glutamat-Toxizität durch NMDA-Rezeptoren unterscheidet, die in einer Calcium-Überladung der Zellen resultiert und in primären Neuronen große Relevanz besitzt, münden beide Wege in einer ähnlichen Endstrecke. Dieser Zusammenhang ermöglicht die Verwendung dieser Zelllinie als gut geeignetes Modellsystem für die Untersuchung des Bid-vermittelten Zelltods.^[107–111]

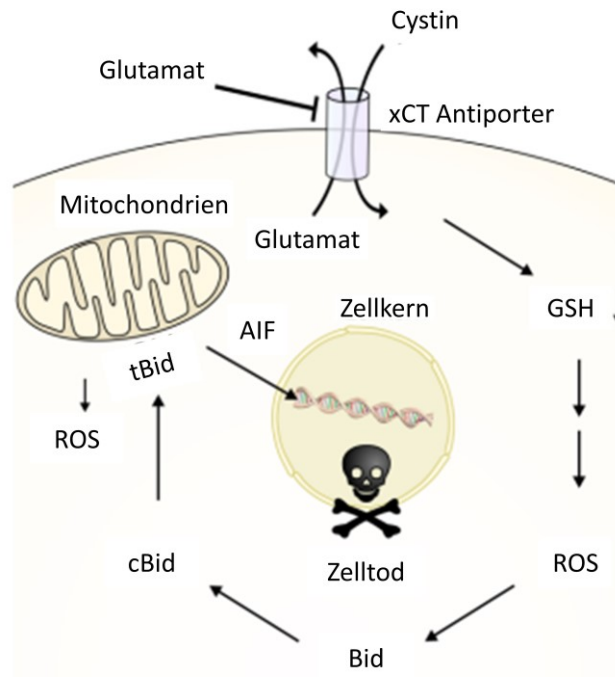


Abbildung 6: Vereinfachte Darstellung des Glutamat-induzierten Zelltods in HT-22 Neuronen, modifiziert nach OPPERMANN.^[101]

Wird die Funktion des Glutamat-Cystin-Antiporters xCT durch eine hohe Konzentration von Glutamat gehemmt, verarmt die Zelle an Cystein und im Folgenden auch an Glutathion. Daraus resultiert oxidativer Stress, der den Bid-vermittelten Zelltod auslöst.

1.4.2 Bestimmung der Zellviabilität mit dem MTT-Assay

Zur Bestimmung der Zellviabilität wird die reduktive Umsetzung des 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromids (MTT, **1**) zum violetten Formazan **2** ausgenutzt. Diese Reduktion läuft nur in metabolisch aktiven, lebendigen Zellen ab. Die Konzentration des violetten Produkts **2** ist direkt proportional zur Anzahl der lebenden Zellen. Die Auswertung erfolgt photometrisch bei einer Wellenlänge von 570 nm.^[112,113] Die Übertragung der Elektronen erfolgt vermutlich von oxidierbaren zellulären Substanzen oder Coenzymen wie NADH und NADPH auf den Farbstoff. Der genaue Mechanismus der Reduktion ist noch nicht vollständig aufgeklärt, die früher postulierte Reduktion durch mitochondriale Enzyme wird jedoch nicht mehr als wahrscheinlich betrachtet.^[114,115] Da viele Faktoren die Entstehung des Produkts beeinflussen, ist die Wahl der Parameter für die Erzeugung reproduzierbarer und vergleichbarer Ergebnisse von großer Wichtigkeit. Dazu zählen beispielsweise die Konzentration des MTT-Reagenz, die Inkubationszeit, die Zellzahl und der Zelltyp bzw. dessen metabolische Aktivität.^[116]

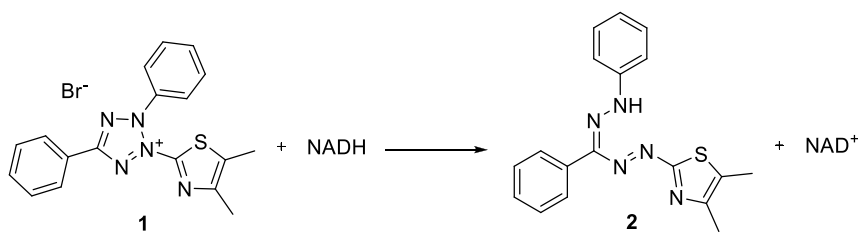


Abbildung 7: Reduktion des farblosen Reagenz MTT (**1**) zum violetten Formazan **2**.

Reduzierende Substanzen können eine nicht enzymatische Reduktion des MTT-Reagenz bewirken und müssen deshalb in einem zellfreien System auf ihren Einfluss auf die Absorption getestet werden.^[117–121] Einige der im Rahmen dieser Arbeit getesteten Verbindungen enthalten Strukturelemente, die reduzierende Eigenschaften aufweisen. Eine Auswahl davon wurde im Arbeitskreis CULMSEE von ELSÄSSER unter zellfreien Bedingungen mit dem MTT-Reagenz inkubiert und die Absorption gemessen.¹ Sollte eine Substanz in der Lage sein, das MTT-Reagenz zu reduzieren, würde sie im Assay ein falsch positives Ergebnis produzieren. Bereits eine visuelle Inspektion der 96-*well* Platten zeigte keine Veränderung der Farbe der Lösung von gelb nach blau. Ein Einfluss auf die Absorption bei 570 nm war nicht feststellbar, sodass eine Reduktion des MTT-Reagenz durch die Substanzen ausgeschlossen werden kann. Ebenfalls wurden die als Modell-Substanzen verwendeten Verbindungen 24519 (**15**), 24521 (**16**) und BI-6C9 (**5**) getestet. Auch hier zeigte sich kein Einfluss der Verbindungen auf die Färbung des Reagenz, eine Reaktion kann also ausgeschlossen werden.

Im Arbeitskreis CULMSEE wird die Viabilität der HT-22 Zellen 16–24 h nach einer Schädigung der Zellen durch Glutamat ermittelt. Die Durchführung der Experimente erfolgt in 96-*well* Platten mit ca. 8,000 Zellen pro Vertiefung. Sobald sichtbare morphologische Veränderungen der Zellen den Zelltod anzeigen wird das in PBS (*phosphate buffered saline* – Phosphatpuffer pH 7.4) gelöste MTT-Reagenz zugegeben (0.25 mg/ml, 600 μ M) und 1 h bei 37 °C inkubiert. Die Reaktion wird durch die Abnahme des Mediums abgebrochen und die Platten bei -80 °C eingefroren. Die Zellmembranen werden dabei zerstört und die Farbstoffkristalle freigesetzt. Die Kristalle werden in DMSO aufgelöst und die Absorption gemessen. Die Hintergrundmessung erfolgt bei 630 nm. Die Zellviabilität wird als prozentuales Verhältnis zur Viabilität der unbehandelten Kontrolle angegeben.

¹ Substanzen mit antioxidativen Gruppen: 28138 (**117**), 28211 (**118**), 28258 (**120**), 28264 (**122**), schwefelhaltige Verbindungen: 28126 (**156**), 28300 (**113**), 28190 (**158**), 28290 (**46**), 28297 (**37**), das Phenol 28348 (**175**), der Michael-Akzeptor 28312 (**126**)

Die getesteten Substanzen werden in Konzentrationen von 1 - 100 μM zugesetzt. Um eine bessere Reproduzierbarkeit zu gewährleisten wird jede Bedingung simultan in acht Vertiefungen pipettiert und die Messwerte entsprechend statistisch ausgewertet. Zusätzlich wird bei jeder Messung auch der Einfluss der Substanzen auf unbehandelte Kontroll-Zellen überprüft um toxische Effekte aufzufinden. Als Positiv-Kontrolle wird bei jeder Messung der Bid-Inhibitor BI-6C9 verwendet.^[101]

1.5 Inhibitoren für Protein-Protein-Interaktionen

Es ist schon lange bekannt, dass ein therapeutisches Eingreifen auf der Ebene von Protein-Protein-Interaktionen einen großen Fortschritt für die Therapie verschiedener Erkrankungen bedeuten würde, da diese Form der Kommunikation in fast allen physiologischen Prozessen eine essenzielle Rolle spielt.^[122] Bereits die Identifizierung geeigneter Targets ist alles andere als trivial. Insbesondere wenn Protein-Protein-Interaktionen am Anfang einer Signalkaskade in den Fokus genommen werden, muss möglichst genau bekannt sein, unter welchen Bedingungen welche Interaktionen ablaufen und welche Folgeprozesse zu erwarten sind. Anders als bei klassischen Ansätzen für eine Wirkstoffentwicklung gibt es kaum kleine organische Moleküle, die in der Lage sind, die Interaktion von Proteinoberflächen zu verhindern und somit als Vorbild für neue Strukturen dienen können. Die Wechselwirkungen finden oft an flachen, ausgedehnten Bereichen statt und eher selten, wie etwa im Falle vieler Enzyme, in klar definierten, tiefen Taschen. Oft sind es viele schwache Wechselwirkungen, die gemeinsam zu einer Bindung beitragen. Eine Adressierung solcher Targets mit kleinen Molekülen ist nach wie vor eine große Herausforderung für die medizinische Chemie.^[122–124]

Erste Ansätze zur Adressierung von Protein-Protein-Interaktionen waren therapeutisch nutzbare Antikörper, die jedoch nur auf Oberflächenproteine wirken können. Mit Antisense-Strategien wurde eine Antagonisierung von intrazellulären protein-abhängigen Prozessen angestrebt. Hier handelt es sich mechanistisch jedoch nicht um eine Inhibition von Wechselwirkungen von Proteinen, sondern um den Entzug eines Bindungspartners.^[122]

Anfang der 2000er Jahre wurden häufig peptidische Strukturen untersucht und gestaltet, hierzu zählen z.B. sogenannte Miniproteine, Peptidomimetika für α -Helices und β -Schleifen. Es gab auch einige zufällige Screening-Treffer mit kleinen organischen Molekülen,

häufig Strukturen mit vielen aromatischen Ringen. Auch von einigen Naturstoffen ist ein Wirkmechanismus an Kontaktflächen von Proteinen bekannt.^[123,124]

Verschiedene Verfahren wurden entwickelt, um geeignete Bereiche in den Interaktionsflächen aufzufinden, die mit kleinen organischen Molekülen adressiert werden können. Ein Beispiel ist die Computer-gestützte Suche nach Vertiefungen auf der Oberfläche von Proteinen in Kristallstrukturen und sogenannte *Hot spot* Analysen unter Verwendung von zielgerichteter Mutagenese. Letztgenanntes dient dazu, besonders kritisch in die Bindung involvierte Bereiche bzw. Aminosäuren zu identifizieren. Ein Nachteil der Verwendung von Modellen auf der Basis von Kristallstrukturen ist, dass das Verfahren ein statisches Bild der Proteinoberfläche liefert und mögliche Bindungsstellen in transienten Konformationen so nicht gefunden werden können.^[125–132] Weiterhin werden verschiedene NMR-Methoden eingesetzt, um die Bindung von kleinen Molekülen an Proteinoberflächen zu charakterisieren. In ¹H-¹⁵N HSQC Spektren können Veränderungen der chemischen Verschiebung entweder auf Protein- oder Liganden-Ebene in Gegenwart des Bindungspartners registriert werden. Besondere Beachtung fand eine Methode, die eine Möglichkeit zur Identifikation von bindenden Fragmenten in benachbarten Positionen und eine gleichzeitige Identifikation der an der Bindung beteiligten Aminosäuren ermöglichte: *SAR by NMR*.^[133,134]

Darüber hinaus gibt es noch einige weitere Methoden, wie beispielsweise analytische Ultrazentrifugation^[135] oder die native ESI-Massenspektrometrie, auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden soll.^[122]

1.6 Inhibitoren für Bcl-2 Proteine

Erste Erfolge in der Adressierung von Proteinen aus der Bcl-2-Familie konnten Mitte der 2000er Jahre im Bereich der Tumorforschung erzielt werden. Mittels eines Fragment-basierten Ansatzes unter Verwendung von 2D-NMR-Methoden gelang das Design von ABT-737 (**3**) und durch weitere medizinisch-chemische Ansätze die Synthese von oral bioverfügbaren Derivaten wie zum Beispiel *Navitoclax* (**4**).^[136] Die Substanzen inhibieren die anti-apoptotischen Proteine Bcl-2 und Bcl-xL. Navitoclax und andere Derivate befinden sich derzeit in klinischen Studien (**Abbildung 8**).

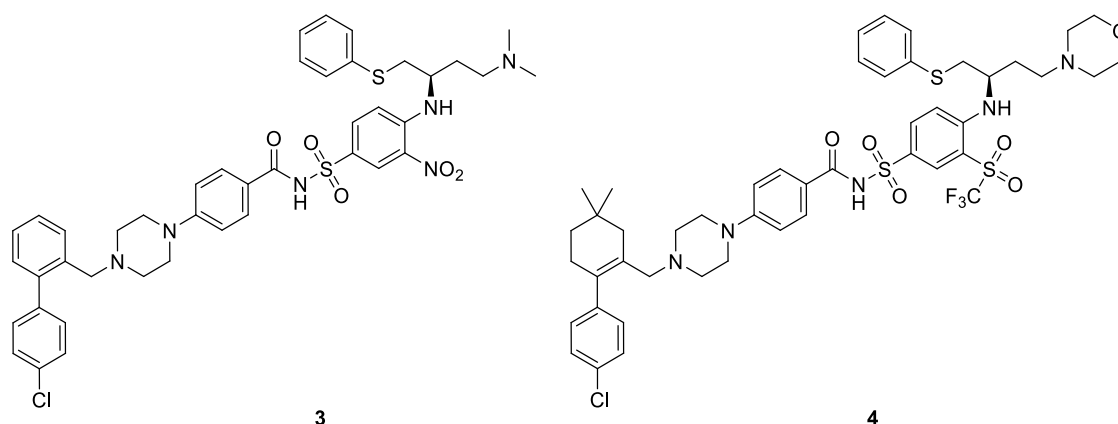


Abbildung 8: Die Bcl-2 Inhibitoren ABT-737 (**3**) und Navitoclax (**4**).^[136]

Ein anderer Ansatz wurde zur Entwicklung von Inhibitoren für das ebenfalls anti-apoptische Bcl-2-Protein Mcl-1 verfolgt. Hier wurde ein Computer-gestütztes Verfahren angewendet, das auf der Charakterisierung von konservierten Regionen in den Interaktionsflächen von Proteinen beruht. In einem weiteren Schritt wurden für die identifizierten Regionen dann virtuell passende Fragmente gesucht und diese verknüpft.^[137]

Beide Verfahren konnten hochaffine Liganden für die Adressierung von Protein-Protein-Interaktionen liefern. Die Basis für beide Entwicklungsprozesse lag in der Kenntnis der Interaktions-Fläche der Proteine mit BH3-Domänen von pro-apoptotischen Familienmitgliedern, die durch die Aufklärung der Struktur der entsprechenden Komplexe existiert.

1.6.1 Die Bid-Inhibitoren BI-6C9 (**5**) und BI-11A7 (**6**)

Im Jahr 2004 veröffentlichte die Gruppe von PELLECCIA eine Methode zum NMR-basierten Design von Inhibitoren für die Störung von Protein-Protein-Interaktionen, welche die *SAR by NMR*-Methode um die Betrachtung von *Kern-Overhauser*-Effekten zwischen den benachbart bindenden Liganden erweiterte (*SAR by ILOE*).^[95,138–140] Bisher entwickelte Inhibitoren für anti-apoptotische Bcl-2-Proteine wurden gezielt für die Interaktionsstelle dieser Proteine mit den BH3-Peptiden von pro-apoptotischen Familienmitgliedern entworfen. Die Inhibitoren sind also Mimetika von BH3-Domänen. Für Bid bzw. tBid konnte ein analoges Vorgehen nicht durchgeführt werden, da quasi der umgekehrte Fall vorliegt. Ziel ist es, die Bindung der BH3-Domäne des Bid-Proteins an andere Proteine zu verhindern. Da das Protein Bid mehrere Interaktionspartner hat, wäre es auch nicht sinnvoll zu versuchen an diesen Proteinen die Bindestelle für die BH3-Domäne von Bid zu blockieren.^[95]

Anhand der NMR-Strukturen von murinem und humanem Bid wurde erkannt, dass benachbart zur BH3-Domäne eine langgestreckte hydrophobe Vertiefung existiert, die in beiden Proteinen konserviert ist. Diese wurde als potenzielle Bindungsstelle für Inhibitoren in Betracht gezogen, da durch eine Besetzung dieser Vertiefung die Interaktion der BH3-Domäne mit anderen Proteinen möglicherweise erschwert werden könnte.^[95]

Daraufhin wurde von der Gruppe eine Bibliothek von wenigen hundert Fragmenten mit einem Molekulargewicht von weniger als 300 g/mol untersucht, die anhand ihrer Eignung für NMR-Experimente, ihrem Vorkommen als Teilstrukturen von Wirkstoffen und ihrer synthetischen Zugänglichkeit ausgewählt wurden. Aufgrund der geringen Größe und Struktur der Moleküle kommen nur schwache Wechselwirkungen in Betracht, wodurch eine zentrale Voraussetzung für ein NMR-basiertes Screening erfüllt ist.^[95]

In einer Reihe von 2D-NMR-Experimenten wurden zunächst Paare von Liganden, die in benachbarten Positionen binden, identifiziert und ebenfalls die in die Bindung involvierten Aminosäuren. Diese Fragmente (**7**, **8**, **9**) wurden daraufhin mit dem Programm *FlexX* in die NMR Struktur eingepasst und ein geeigneter Linker entworfen (**Abbildung 9**).^[95]

Die so entworfenen Inhibitoren wurden synthetisiert und erneut mittels NMR untersucht. Eine gute Bindung sowohl an Bid als auch an tBid (mit noch höherer Affinität) in der zuvor genannten hydrophoben Vertiefung konnte für die Substanz BI-6C9 (**5**) nachgewiesen werden.^[95]

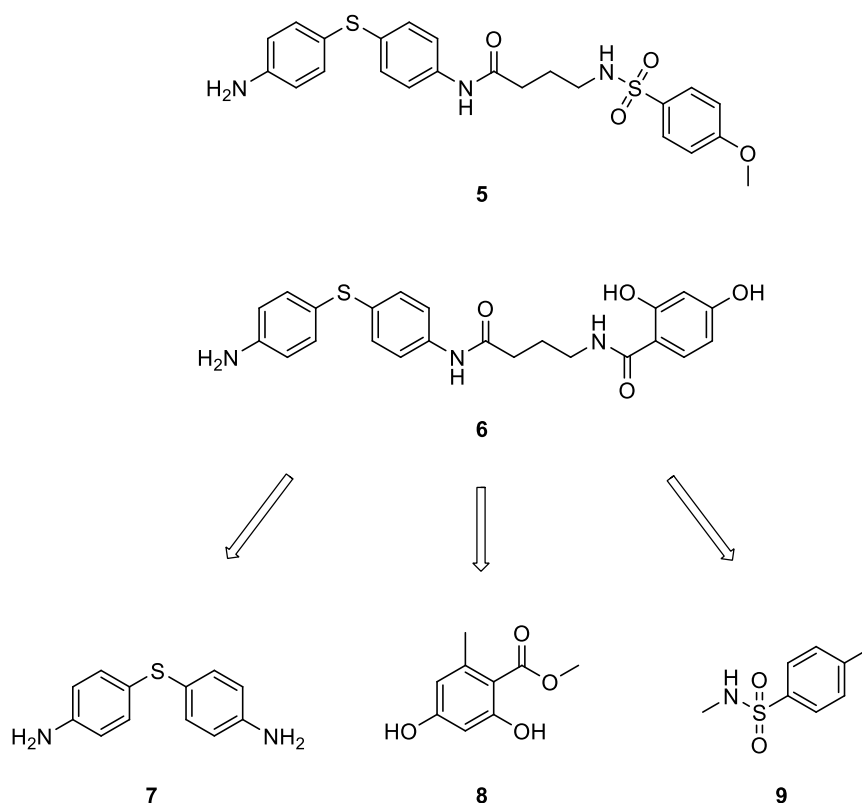


Abbildung 9: Im NMR-Experiment gefundene Fragmente 7-9 und die resultierenden Bid-Inhibitoren BI-6C9 (**5**) und BI-11A7 (**6**).^[95]

Abschließend wurde das Molekül BI-6C9 (**5**) auch in biologischen Testsystemen untersucht: Die Substanz konnte in isolierten Mitochondrien aus HeLa-Zellen die Freisetzung von Smac verhindern, eine Bindung von tBid an die mitochondriale Membran unterbinden und die Aktivierung der Effektor-Caspase 3 infolge der Aktivität von tBid unterdrücken. Eine Bindung an Bcl-xL konnte mit Hilfe der verwendeten NMR-Methode ausgeschlossen werden. BI-6C9 (**5**) verhindert nachweislich nicht die Spaltung von Bid durch Caspase 8 und ist ebenfalls kein direkter Inhibitor der Caspase 3.^[95]

In einer weiteren Veröffentlichung aus dem Jahr 2006 stellte die Gruppe den auf gleichem Wege entdeckten Bid-Inhibitor BI-11A7 (**6**) vor, welcher der Verbindung BI-6C9 (**5**) sogar noch überlegen ist. Diese Verbindung zeigte in primären Neuronen eine neuroprotektive Wirkung ab einer Konzentration von 0.2 μM . Ab 20 μM traten jedoch auch toxische Effekte auf.^[139]

Seit einigen Jahren wird die Rolle von neuronalem Zelltod auch im Kontext verschiedenartiger affektiver Störungen diskutiert. BI-11A7 (**6**) zeigte in Tiermodellen antidepressive Wirkqualitäten durch die Inhibition von Apoptose. Dies stellt einen neuen kausalen Therapieansatz dar.^[141]

1.7 Vorarbeiten im Arbeitskreis Schlitzer

Trotz einer guten Datenlage in *in vitro*-Experimenten besteht Bedarf an einer Weiterentwicklung der von BECATTINI *et al.* entwickelten Verbindungen. Der Inhibitor BI-6C9 (**5**) weist beispielsweise eine schlechte Löslichkeit in Wasser auf und zeigte keine Wirksamkeit in *in vivo*-Experimenten.

Mittels *scaffold hopping* wurden im Arbeitskreis SCHLITZER Fragmente identifiziert, deren funktionelle Gruppen trotz struktureller Unterschiede die gleichen potenziellen Bindungseigenschaften aufweisen sollten. Eine synthetische Kombination dieser Fragmente durch DEGENHARDT und MÜLLER führte zu einer Reihe von Verbindungen, die im MTT-Assay keinen positiven Einfluss auf die Viabilität der Zellen zeigten (**Abbildung 10**).^[142]

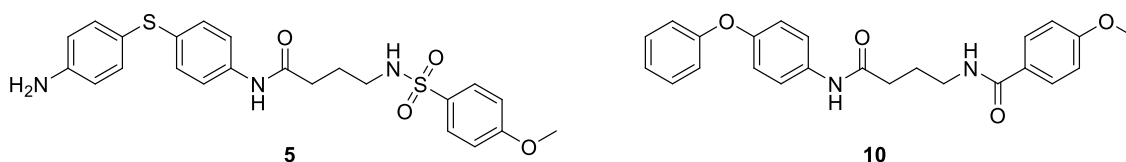


Abbildung 10: Vergleich der Strukturen des Inhibitors BI-6C9 (**5**) mit einer unwirksamen Substanz (**10**) aus der auf dem *scaffold hopping* beruhenden ersten Reihe.^[142]

SCHRADER entwickelte daraufhin kleinere Derivate des Fragments 4-Phenoxyanilin (**11**), wie Verbindung **12**, die eine mäßige Protektion im MTT-Assay zeigten. Eine formale Reduktion der Phenoxyanilin-Partialstruktur auf einen Phenylrest ergab das *N*-Phenylthiazolidin-2,4-dion **13** (**Abbildung 11**). Diese Verbindung zeigte bereits eine signifikante Protektion in einer Konzentration von 5 μ M und einen EC_{50} von 9.87 μ M.^[101,143] Das Molekulargewicht dieser Verbindung liegt unter 200 g/mol. Dies bietet einen recht großen Spielraum für weitere Optimierungen.

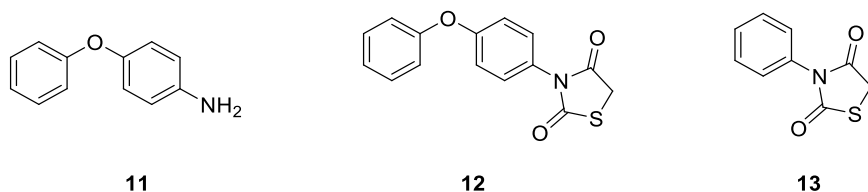


Abbildung 11: Das Fragment 4-Phenoxyanilin (**11**) und Strukturen der von SCHRADER synthetisierten Thiazolidin-2,4-dione. Eine formale Reduktion der Biarylether-Partialstruktur lieferte das neuroprotektive Derivat **13**.^[142]

Von GLINCA (AG KLEBE) wurde mit dem Programm *MOE* ein ligandenbasiertes Pharmakophormodell entworfen. Damit wurde aus der Zinc-Datenbank als Mimetikum für

das von BECATTINI *et al.* gefundene Fragment BI-2A7 (**7**) das Pyrazolopyrimidin **14** identifiziert. Die Verbindung **14** wurde im Rahmen der Dissertation von SCHRADER synthetisiert und getestet. Sie zeigt eine neuroprotektive Wirkung im MTT-Assay ab 25 μ M ohne das Auftreten toxischer Effekte.^[142]

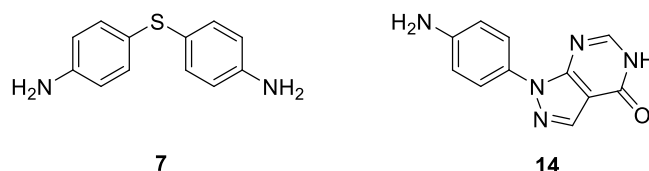


Abbildung 12: Vergleich des Fragments BI-2A7 (**7**) und des Mimetikums **14**.^[142]

Ebenfalls wurde eine Reihe offenkettiger Carbonsäureamid-Derivate des 4-Phenoxyanilins (**11**) synthetisiert, aus der vor allem das Amid der Piperidin-4-carbonsäure **15** als neuroprotektiv hervorstach (**Abbildung 13**).

Ein Austausch des Piperidin-Ringes gegen andere stickstoffhaltige Zyklen erhöhte vor allem den synthetischen Aufwand, resultierte jedoch nicht in aktiveren Verbindungen.

Veränderungen an der Biarylether-Partialstruktur durch beispielsweise den Austausch des Ethersauerstoffs durch ein Carbonsäureamid resultierten in unwirksamen Derivaten, weshalb das Strukturelement für alle weiteren Synthesen beibehalten wurde. Die Einführung eines Fluoratoms in der 4'-Position wurde toleriert und wurde vor allem aus Gründen einer verbesserten Stabilität gegen oxidative Biotransformations-Reaktionen als interessant beurteilt.^[142]

Eine weitere Evaluation von Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurde anhand von Substitutionen des basischen Stickstoffes des Piperidin-Ringes begonnen. Erste Trends zeigten eine Alkylierung des Stickstoffes als vorteilhaft: Aromatische Reste mit einem Linker zeigten protektive Eigenschaften, jedoch auch toxische Effekte, kleinere, hydrophile Reste steigerten die neuroprotektive Aktivität. Herausragend war hier das Hydroxyethyl-Derivat **16** (**Abbildung 13**).^[142,144]

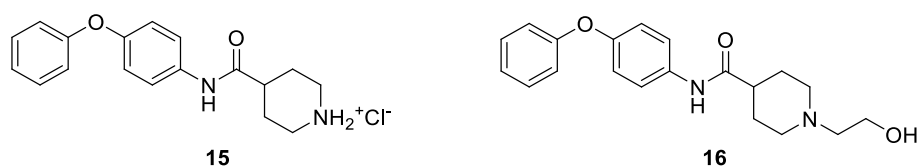


Abbildung 13: Strukturen der beiden Derivate **15** und **16** des 4-Phenoxyanilins (**11**) mit der höchsten neuroprotektiven Aktivität im MTT-Assay.^[142,144]

Die postulierte Interaktion der oben gezeigten Substanzen mit dem pro-apoptotischen Protein Bid wurde durch einen weiteren Assay bekräftigt: HT-22 Neuronen wurden hier mit einem tBid-codierenden Plasmid transfiziert, wodurch eine Überexpression der aktiven Form des Proteins angeregt werden kann. Die Überexpression löst in diesem Modell-System unmittelbar das Absterben der Zellen aus. Beide Substanzen waren in diesem Assay in der Lage, den durch tBid ausgelösten Zelltod zu verhindern (**Abbildung 14**).^[144]

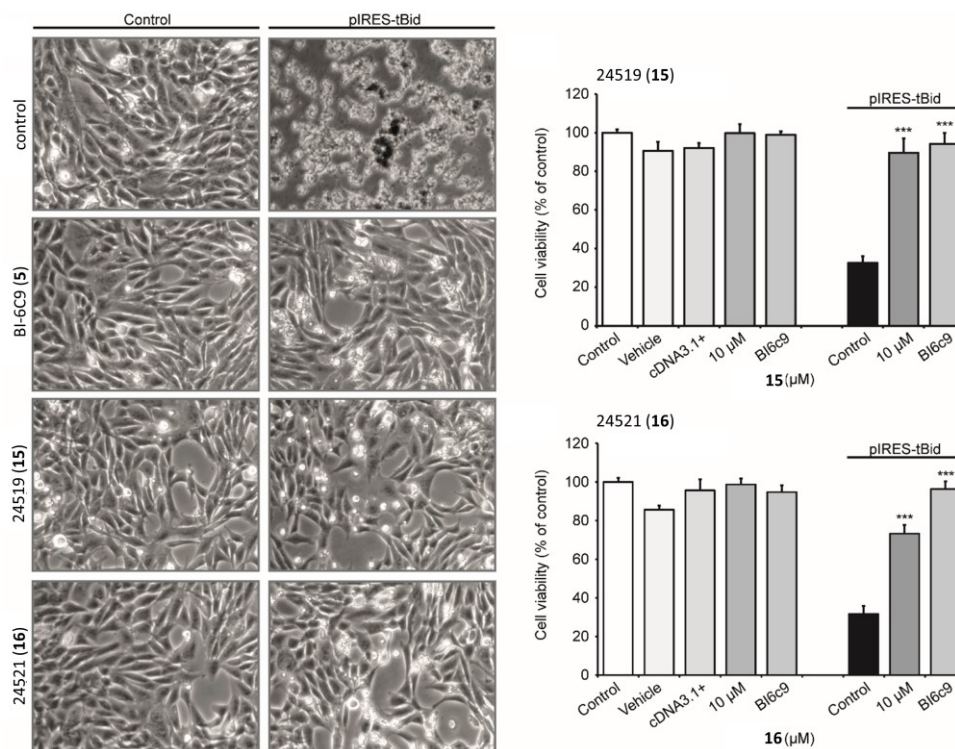


Abbildung 14: Ergebnisse des tBid-Überexpressions-Assays 24519 (15) und 24521 (16).

Die mikroskopischen Aufnahmen der Zellen zeigen im Falle der nicht mit einem Inhibitor behandelten Kontrolle klar den morphologischen Unterschied zwischen ungeschädigten Zellen (links im Bild) und den Zellen mit einem erhöhten Expressionslevel von tBid. Diese Zellen erscheinen geschrumpft, abgerundet und aus dem Zellverband gelöst. Die getesteten Substanzen sind alle in der Lage, die Morphologie der ungeschädigten Kontrolle aufrecht zu erhalten.

Analog der Docking-Lösung von BECATTINI *et al.* wurden die beiden oben gezeigten Moleküle von WEGSCHEID-GERLACH mit *FlexX* ebenfalls in die NMR-Struktur des Proteins Bid eingepasst und die Posen bewertet.^[95] Die Substanzen zeigen eine vorteilhafte Positionierung (**Abbildung 15**). Das Biarylether-Motiv wird tief in die hydrophobe Cavität platziert, eine mögliche Wasserstoffbrücke zwischen den Wasserstoffbrücken-Donoren

der Moleküle und dem terminalen Asp195 des Proteins ist erkennbar.^[144] Inwiefern diese Wasserstoffbrücken jedoch einen Beitrag zur Affinität leisten ist fraglich, da diese Strukturen stark Solvens-exponiert sind.

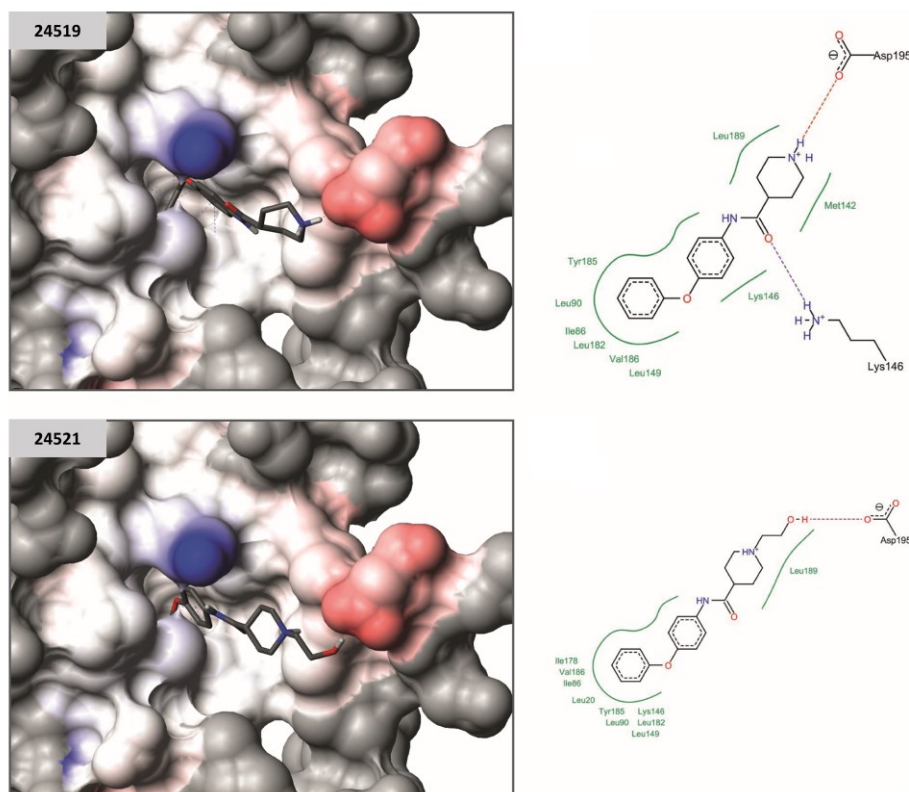


Abbildung 15: Dockinglösung der Piperidin-4-carbonsäure-Derivate 24519 (**15**) und 24521 (**16**) in 3D- und 2D-Darstellung.

Die Biarylether-Motive der Substanzen könnten mit einer hydrophoben Vertiefung des Proteins interagieren, die Wasserstoffbrücken-Donoren bilden möglicherweise eine Wasserstoffbrücke zum terminalen Asp195 des Proteins aus.

Eine direkte Bindung der Substanzen an das Bid-Protein konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Gestützt durch die oben erwähnten Indizien wurde weiterhin als Arbeitshypothese angenommen, dass die neuroprotektive Aktivität der Substanzen mit einer Hemmung der Aktivität des Bid-Proteins zusammenhängt.

2 Zielsetzung

Basierend auf den Ergebnissen der Dissertation von SCHRADER sollte eine strukturierte synthetische Modifikation der neuroprotektiven Derivate des 4-Phenoxyanilins (**11**) durchgeführt werden. Zu diesem Zweck wurde die Substanz Schl-24519 (**15**) in drei Bereiche unterteilt, die im Folgenden variiert wurden. Dabei sollten zum einen isoliert Bereiche verändert, aber zum Teil auch schon erste Kombinationen von potenten Partialstrukturen mit neuen Elementen synthetisiert werden (**Abbildung 16**). Parallel dazu sollte der literaturbekannte Bid-Inhibitor BI-6C9 (**5**) erneut modifiziert werden. Durch den Austausch von charakteristischen Strukturelementen sollte eruiert werden, welche davon für die enorme neuroprotektive Potenz der Substanz *in vitro* ausschlaggebend sind. Außerdem sollte überprüft werden, ob gegebenenfalls noch Modifikationen der Verbindung möglich sind, die sich günstig auf die neuroprotektive Aktivität auswirken.

Molekülteil A

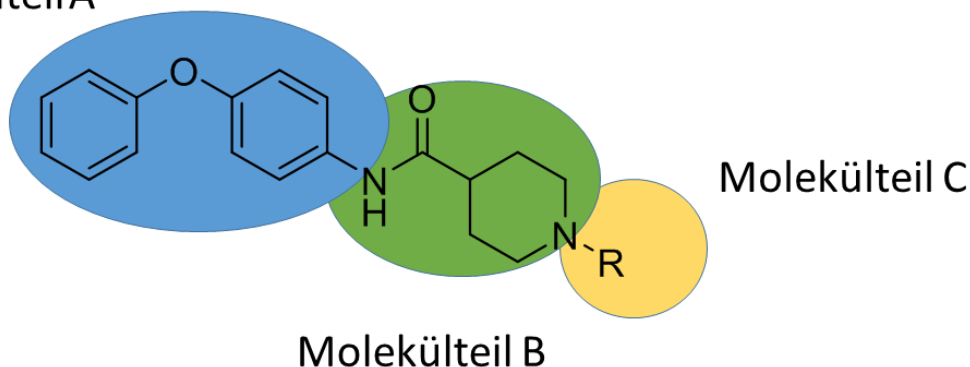


Abbildung 16: Ausgangsverbindung Schl-24519 (**15**), hier R = H, mit der gewählten Unterteilung .

Zunächst sollten Kombinationen der bisher als Molekülteil C verwendeten Substituenten mit anderen kommerziell erhältlichen Biarylethern synthetisiert werden um zu überprüfen, ob die entsprechenden Elemente in Verbindung einen stärkeren Einfluss auf die neuroprotektive Aktivität der Substanzen nehmen. Weiterhin sollten auch verschiedene neue Substituenten mit veränderten Eigenschaften eingeführt werden.

Darüber hinaus sollten Derivate des 4-Phenoxyanilins (**11**) mit verändertem Molekülteil B synthetisiert werden. Vor allem stand hier die Synthese von neuartigen, kleineren Derivaten im Mittelpunkt, die noch Spielraum für weitere Modifikationen bieten.

Wenn es sinnvoll und möglich erschien, sollten hier auch Kombinationen mit anderen Anilin-Derivaten dargestellt werden.

Von besonderer Wichtigkeit wurden Modifikationen des Molekülteils A eingestuft, da hier besonders interessante und vielfältige Variationen zur Etablierung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen in Bezug auf die neuroprotektive Aktivität der Verbindungen möglich sein sollten.

Zum einen sollte die Verknüpfung zwischen den beiden Aromaten durch verschiedenartige Gruppen hinsichtlich ihrer Geometrie, der Fähigkeit Wasserstoffbrücken auszubilden und ihres Einfluss auf die elektronischen Eigenschaften der benachbarten Aromaten untersucht werden. Zum anderen sollten Biarylether mit verschiedenen Substituenten in der 4'-Position synthetisiert werden, zu den entsprechenden Amiden umgesetzt und auf ihre biologische Wirkung getestet werden.

Ziel dieser Untersuchungen war es einerseits Strukturen mit verbesserter Aktivität zu generieren, andererseits weitere Struktur-Wirkungs-Beziehungen in Hinblick auf eine zu beobachtende Neuroprotektion abzuleiten.

An dieser Stelle muss ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die Substanzen in einem phänotypischen Assay (Neuroprotektion / Erhaltung der Zellviabilität) getestet wurden. Das Design der Serien erfolgte schwerpunktmäßig ausgehend von bekannten, sinnvollen Möglichkeiten des Ersatzes von Strukturelementen in Wirkstoffen. Wie in Kapitel 1.7 beschrieben, gibt es durchaus Anhaltspunkte für eine Interaktion der Substanzen mit dem Bid-Protein. Es werden jedoch auch eine ganze Reihe von Verbindungen vorgestellt, die stark von der Ausgangsstruktur 24519 (**15**) abweichen. In diesen Fällen liegt bisher weder eine Dockinglösung noch eine Messung der Aktivität im tBid-Überexpressions-Assay vor.

Die dargestellten Struktur-Wirkungs-Beziehungen beschreiben die Abhängigkeit der neuroprotektiven Aktivität der Verbindungen von den durchgeführten strukturellen Änderungen, ohne eine Kenntnis der tatsächlichen biologischen Zielstruktur. Es ist weiterhin zu beachten, dass sich hier mehrere Effekte überlagern werden.

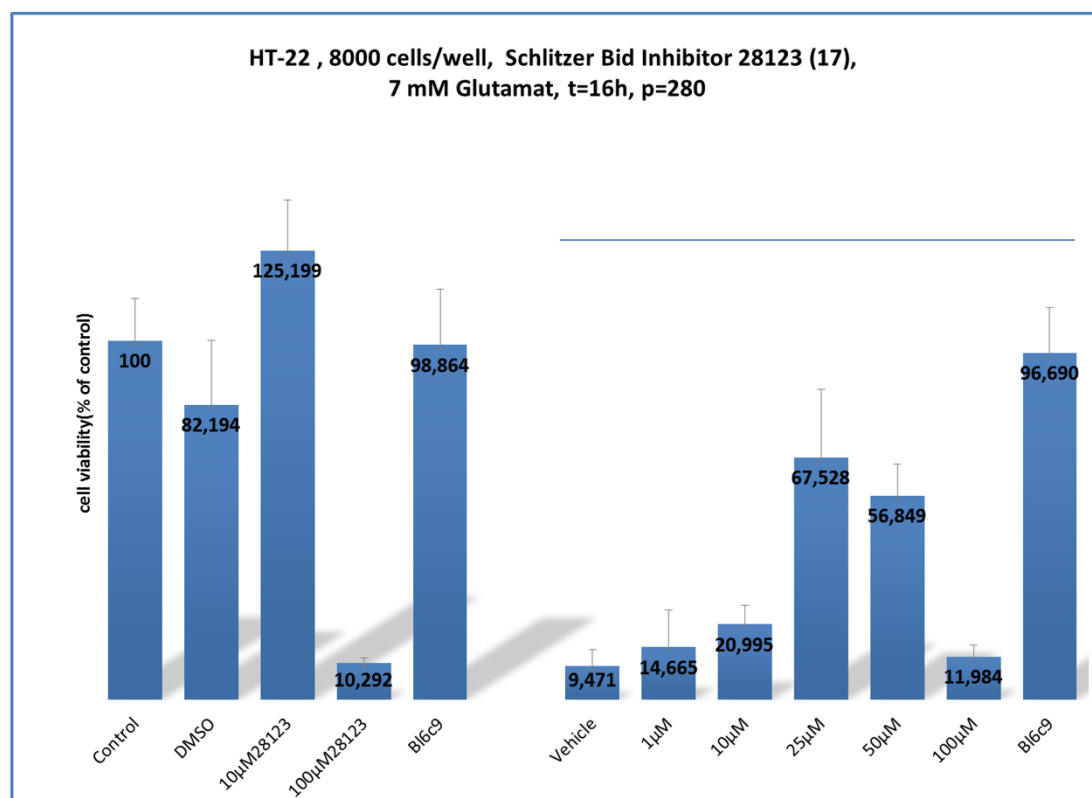
3 Ergebnisse und Diskussion

Im folgenden Abschnitt werden die Synthesen der Verbindungen beschrieben und die Ergebnisse der Verbindungen im MTT-Assay gezeigt und diskutiert. Bei der Beschreibung der Synthesen werden vor allem kritische Schritte in den Fokus genommen, Standard-Reaktionen wie beispielsweise die Darstellung von Amiden mit Kupplungsreagenzien werden als bekannt vorausgesetzt.

Die Testung der Substanzen wurde in einem zellbasierten, phänotypischen Assay durchgeführt. Das verwendete Modellsystem für den Bid-vermittelten Zelltod sind HT-22 Neuronen, als Endpunkt der Messung wird die Viabilität der Zellen durch die Zugabe des MTT-Reagenz bestimmt. Wie in jedem biologischen Testsystem unterliegen die Messergebnisse der Testung an HT-22 Neuronen Schwankungen, die sich dem Einfluss des Experimentators oftmals entziehen. Die Zellen reagieren beispielsweise in unterschiedlichem Maße auf die Schädigung durch Glutamat. Die Messungen wurden stets wiederholt, wenn die Schädigung der Zellen zu gering war. Aktuell wird für die Durchführung des Assays eine Zellzahl von ca. 8,000 Zellen pro Vertiefung verwendet. Einige Werte entstammen jedoch früheren Messungen unter Verwendung von ca. 10,000 Zellen pro Vertiefung. Im Vergleich zeigen die Substanzen bei einer höheren Zellanzahl eine höhere Aktivität. Eine Wiederholung der Messung unter den aktuellen Bedingungen war bei einigen Verbindungen nicht mehr möglich. Die Verbindungen, welche mit 10,000 Zellen pro Vertiefung getestet wurden, sind in den Tabellen mit einem * markiert. Diese Ergebnisse sollten etwas relativiert bewertet werden, bei einer Messung mit 8,000 Zellen würden die Substanzen wahrscheinlich tendenziell eine niedrigere Aktivität zeigen. Zum besseren Vergleich enthalten einige Tabellen auch Verbindungen aus der Arbeit von SCHRAEDER, welche als Vorlagen dienten. Die interne Nummer beginnt mit 24-, aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Verbindungen zusätzlich mit # gekennzeichnet, die Verbindung **10** wurde von DEGENHARDT dargestellt.^[142]

Die Darstellung der Messwerte aus den MTT-Assays in tabellarischer Form entspricht einer vereinfachten Darstellung der Ergebnisse, um einen Vergleich der Verbindungen zu ermöglichen (**Abbildung 17**). Die in der Tabelle gezeigten Werte sind statistisch signifikant (*scheffé*-Test $p \leq 0.001$). Die Angaben in % beziehen sich auf die Viabilität der Zellen bezogen auf die Viabilität der unbehandelten Kontrolle, die auf 100% festgesetzt wird. Protektive Substanzen zeigen eine signifikante Erhöhung der Zellviabilität. Toxische

Substanzen zeigen eine signifikante Verringerung der Zellviabilität. Wenn keine Daten angegeben sind, bedeutet dies, dass durch die Substanz keine signifikante Veränderung der Viabilität feststellbar war (---).



Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
28123 (17)		25 µM 68%	25 µM 68%	50 µM 57%	100 µM 10%

Abbildung 17: Beispielhafte Gegenüberstellung der Darstellung der Ergebnisse des MTT-Assay als Balkendiagramm und Tabelle. Gezeigt ist Verbindung 28123 (17).

Links im Balkendiagramm ist die Viabilität von ungeschädigten Zellen zu sehen. *Von links nach rechts:* **Ungeschädigte Kontrollzellen**, keine Testsubstanz zugesetzt (Viabilität 100%); ungeschädigte Zellen mit **DMSO** (Lösungsmittel für die Inhibitoren); ungeschädigte Zellen mit einer **10 µM Lösung der Testsubstanz** in DMSO; entsprechend mit **100 µM** in DMSO; ungeschädigte Zellen mit dem **Bid-Inhibitor BI-6C9**, 10 µM in DMSO. Hier lassen sich toxische Effekte, die von den zugesetzten Substanzen ausgehen erkennen. *Rechts* im Balkendiagramm ist die Viabilität der Glutamat-geschädigten Zellen zu sehen. *Von links nach rechts:* Vehicle: HT-22 Neuronen, nur **Glutamat**; dann geschädigte Zellen mit der **Testsubstanz gelöst in DMSO in verschiedenen Konzentrationen**. Ganz rechts: Geschädigte Zellen mit **BI-6C9** (10 µM in DMSO) **als Positivkontrolle**. Sollte hier keine Protektion durch die Substanz erkennbar sein, wird der Assay wiederholt. Die Tabelle gibt die Konzentration der Testsubstanz an, bei der zum ersten Mal eine signifikante Steigerung der Viabilität feststellbar ist, die Konzentration, bei welcher die maximale Protektion erreicht wird und die Konzentration der Testsubstanz, bis zu welcher noch ein protektiver Effekt erkennbar ist (dies kann ebenfalls als Marker für einen toxischen Effekt der Substanzen gewertet werden).

Jeweils in Prozent ist die Viabilität der Zellen bezogen auf die unbehandelte Kontrolle angegeben. Die Spalte Toxizität gibt an, bei welcher Konzentration eine signifikante Verringerung der Viabilität der ungeschädigten Zellen auftritt. In Prozent ist die Viabilität der Zellen bezogen auf die unbehandelte Kontrolle angegeben (Achtung: keine Differenz!).

Ein phänotypischer Assay wie dieser bringt Vor- und Nachteile mit sich. Für eine genaue Interpretation der Einflüsse von verschiedenen Strukturelementen auf die neuroprotektive Aktivität muss berücksichtigt werden, dass sich in einem solchen Assay verschiedene Effekte überlagern werden. Die Bindung an eine wie auch immer geartete biologische Zielstruktur ist nur einer von diversen Faktoren, welche die beobachteten Effekte der Strukturvariationen auf die neuroprotektive Wirkung verursachen können. Weitere Einflussfaktoren sind beispielsweise das Vermögen der Substanzen zur Penetration in die Zellen, die Löslichkeit der Verbindungen und ihre metabolische Stabilität. Dieser Faktor tritt in der hier verwendeten neuronalen Zelllinie jedoch vermutlich etwas in den Hintergrund, da die Zellen nur eine geringe Menge von metabolisch aktiven Enzymen exprimieren. Bezüglich der Toxizität der Verbindungen kann eine erste Auskunft erhalten werden, jedoch nicht, über welchen Mechanismus die toxische Wirkung vermittelt wird. Schwierig wird eine Interpretation der Ergebnisse, wenn eine Substanz weder eine Protektion der Neuronen zeigt, noch eine toxische Wirkung. Gerade in diesen Fällen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Substanz nicht in die Zellen eindringen kann. Wenn Substanzen eine geringe neuroprotektive Aktivität zeigen und nur sehr geringe toxische Wirkungen kann ebenfalls eine schlechte Permeation in die Zellen der ausschlaggebende Grund sein. In diesem Fall könnte dann entsprechend nur eine niedrige Konzentration der Verbindung im Zellinneren vorliegen.

Zum Nachweis einer direkten Bindung der Substanzen an das Bid-Protein wäre eine Reihe von anderen Versuchen denkbar. Zum einen könnte analog zum Vorgehen von BECATTINI *et al.* mittels NMR oder durch eine Kristallisation der Verbindungen mit dem Bid-Protein eine Bestimmung des Bindungsmodus erfolgen. Eine andere Methode zur Feststellung einer Bindung von Liganden ist die Isotherme Titrations Kalorimetrie (ITC). In einer ersten ITC-Messung der Verbindung 24519 (**15**) konnte keine Bindung an das native Bid-Protein festgestellt werden. Eine Positivkontrollmessung mit dem Bid-Inhibitor BI-6C9 (**5**) ist nicht möglich, da die Substanz in wässrigen Pufferlösungen nicht löslich ist. Auf dieser Basis kann eine Bindung der Substanz an das Protein noch nicht vollends ausgeschlossen werden.^[145] Es muss bedacht werden, dass diese Systeme die Situation in den Zellen nicht korrekt wiedergeben können. In beiden Methoden liegen die jeweiligen Zielproteine als isolierte Spezies vor. Das Bid-Protein wird jedoch vermutlich

erst durch die Interaktion mit der mitochondrialen Membran in eine aktive Konformation überführt. Es ist also fraglich, ob dieses Vorgehen eine geeignete Methode zur Untersuchung des Systems darstellt. Auch das komplexe Zusammenspiel mit anderen Proteinen der Bcl-2 Familie und beispielsweise dem Kanalprotein VDAC1 ließe sich hier nicht abbilden.

Die Messung von Oberflächenplasmonen-Resonanz (*surface plasmon resonance* - SPR) würde ebenfalls eine direkte Information über die Bindung an das isolierte Bid-Protein liefern. Am INSTITUTE OF BIOSTRUCTURE AND BIOIMAGING in Neapel wurden von DOTI erste Versuche zur Etablierung eines SPR-Assays durchgeführt.^[146] In der Gruppe von ANDREWS existiert ein Liposomen-Assay, anhand dessen ein Eingreifen von Substanzen in die Interaktion von Bid und Bax untersucht werden kann. Der Assay beruht auf der Freisetzung eines Fluoreszenzfarbstoffs aus Liposomen in der Gegenwart der beiden Proteine, dies kann durch entsprechende Inhibitoren unterdrückt werden. Eine umfassende Testung der Substanzen dieser Arbeit ist geplant. Diese Methode ist allerdings immer noch indirekt.^[81]

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die synthetisierten Substanzen in Bezug auf ihre Fähigkeit, Neuronen vor dem Glutamat-induzierten, Bid-vermittelten Zelltod zu schützen beurteilt und verglichen werden. Anhand dieser Aktivität werden vorläufige Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet, jedoch ohne eine Kenntnis der biologischen Zielstruktur. Gleichwohl gibt es, wie oben dargestellt, Hinweise, dass diese Substanzen mit der Aktivität des Bid-Proteins interferieren. Aus diesem Grund kann es in Einzelfällen sinnvoll sein, den Einfluss bestimmter struktureller Variationen auf die Wechselwirkungsmöglichkeiten der Substanz mit dem Bid-Protein unter Zugrundelegung der oben dargestellten Dockinglösung der Verbindung **15** zu diskutieren (**Abbildung 15**).

3.1 Erneute Annäherung an den Bid-Inhibitor BI-6C9 (**5**)

Auffällig an der Verbindung BI-6C9 (**5**) ist ihre hohe neuroprotektive Aktivität im MTT-Assay. Das Derivat **10**, in dem drei Strukturelemente ausgetauscht oder ausgespart waren, zeigte im MTT-Assay keinerlei neuroprotektive Wirkung (**Abbildung 18**). Parallel zur Bearbeitung der Verbindung 24519 (**15**) wurde deshalb eine Rückführung der Struktur **10**

zum BI-6C9 (**5**) hin durchgeführt. Systematisch wurden dabei einzelne Elemente hinzugefügt oder ausgetauscht, um feststellen zu können, inwiefern diese Strukturelemente einen Beitrag zur Wirksamkeit der Substanz leisten.

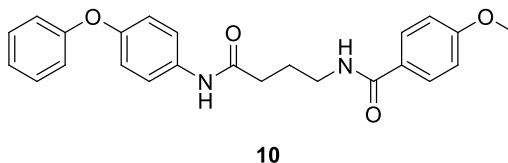


Abbildung 18: Strukturformel der unwirksamen Verbindung **10** aus dem *scaffold hopping*.^[142]

Für die Synthese wurde die Kettenlänge des Linkers von drei Methylenheiten beibehalten, das Carbonsäureamid wieder gegen ein Sulfonamid ausgetauscht und als Kopfgruppe die in **Abbildung 19** gezeigten Biaryl-Verbindungen verwendet. 4-Phenylsulfanylanilin (**18**) wurde durch Reduktion von 1-Nitro-4-phenylsulfanylbenzen erhalten, alle anderen Aniline waren kommerziell erhältlich.

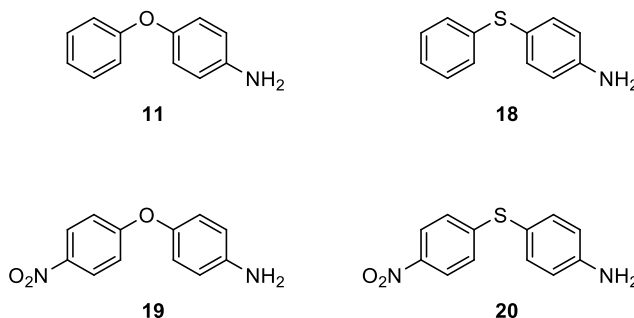
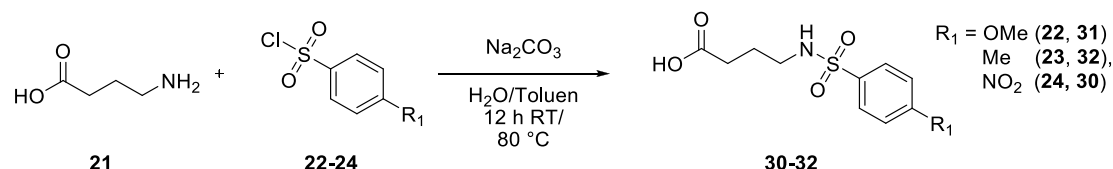


Abbildung 19: Zur Synthese der Derivate wurden 4-Phenoxyanilin (**11**), 4-Phenylsulfanylanilin (**18**), 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**) und 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**20**) verwendet.

Bei der Darstellung der ersten Derivate wurde eine Verkürzung der literaturbekannten Vorschrift um eine Stufe erprobt. Zu diesem Zweck wurde zunächst γ -Aminobuttersäure (**21**) mit aromatischen Sulfonsäurechloriden (**22**, **23**, **24**) umgesetzt und danach die Kupplungsreaktion mit den jeweiligen aromatischen Aminen durchgeführt. Dieses Vorgehen umgeht die Schutzgruppenchemie der literaturbekannten Synthese (**Schema 1**).^[95,140]



Schema 1: Erste Stufe der verkürzten Syntheseroute zur Darstellung der BI-6C9-Derivate.

Bei der Folgereaktion der in **Schema 1** gezeigten Carbonsäuren mit den verwendeten aromatischen Aminen wurden Nebenprodukte erhalten, deren Bildung vom eingesetzten Amin und der verwendeten Carbonsäure abhängig war.

Diese Nebenprodukte konnten als *N*-substituierte Pyrrolidone **25**, **26** und **27** identifiziert werden (**Tabelle 1**).^[147] Die Substanzen weisen Ähnlichkeit mit den Nootropika Piracetam (**28**) und Aniracetam (**29**) auf (vgl. **Abbildung 20**) und wurden deshalb auf ihre Fähigkeit zur Neuroprotektion im MTT-Assay untersucht.

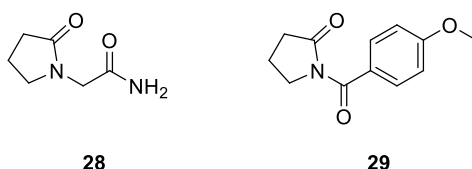


Abbildung 20: Die Nootropika Piracetam (**28**) und Aniracetam (**29**).

Protektiv zeigte sich das Nitro-Derivat **27**. Die Aktivität der Verbindung ist zwar mäßig, kann sich jedoch mit vielen Derivaten der im Folgenden gezeigten Reihen messen. Toxische Effekte waren auch in einer Konzentration von 100 μM noch nicht zu erkennen, stattdessen konnte in dieser Konzentration eine nahezu volle Protektion der Neuronen erreicht werden. Die geringe Größe des Moleküls erinnert an die bereits erwähnten *N*-Phenylthiazolidin-2,4-dione (**Abbildung 21**). Verbindung **27** könnte synthetisch modifiziert und erweitert werden und möglicherweise als Vorlage für eine weitere Substanzklasse mit neuroprotektiven Eigenschaften dienen.

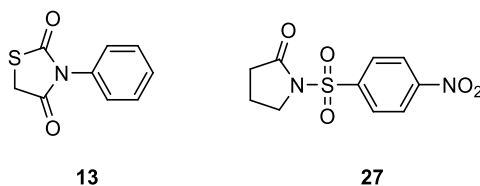
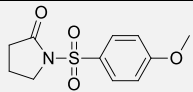
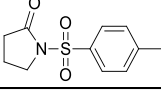
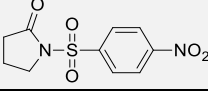


Abbildung 21: Strukturen des *N*-Phenylthiazolidin-2,4-dions (**13**) und des Pyrrolidons **27**.

Tabelle 1: Neuroprotektive Eigenschaften der zyklisierten Nebenprodukte.

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
28194 (25)		---	---	---	---
28195 (26)		---	---	---	100 µM 82%
28196 (27)		25 µM 48%	100 µM 93%	100 µM 93%	---

Die Bildung der zyklisierten Nebenprodukte kann vermutlich darauf zurückgeführt werden, dass der Stickstoff des sekundären Sulfonamids durch die zugesetzte Base deprotoniert wurde und in einem intramolekularen Angriff auf die aktivierte Carbonsäure den fünfgliedrigen Zyklus bildete. Während bei Verwendung von EDC·HCl und HOBt ausschließlich das Nebenprodukt erhalten wurde, lieferte das Uronium-Reagenz HATU die linearen Produkte in Ausbeuten von 30–69% (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Produktverhältnisse der verkürzten Syntheseroute.

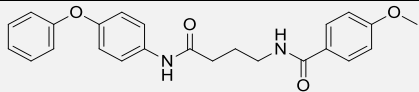
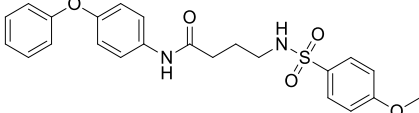
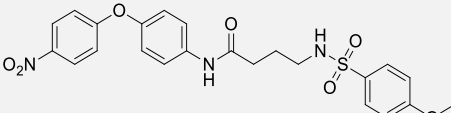
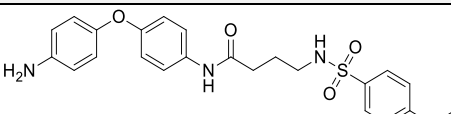
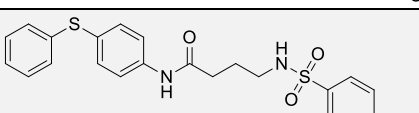
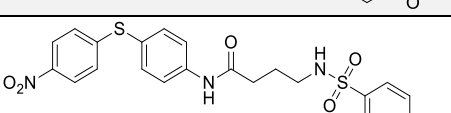
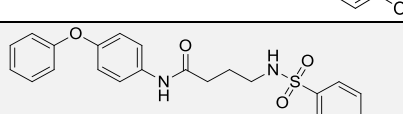
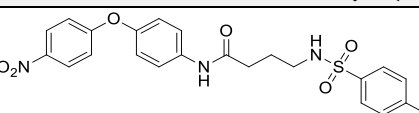
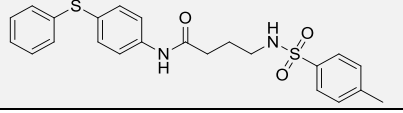
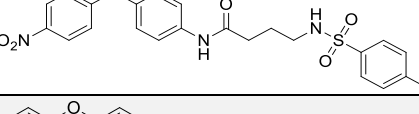
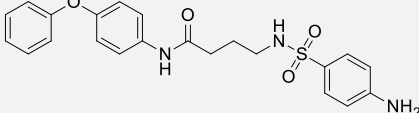
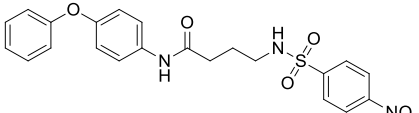
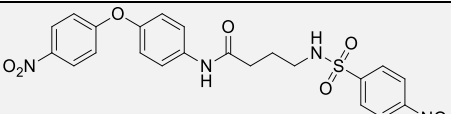
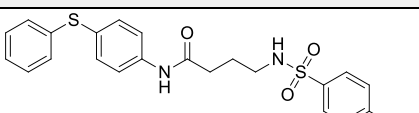
Eingesetztes Amin	Substituent am Sulfonylchlorid	Reagenz	Produkt	Nebenprodukt	Verhältnis
4-Phenoxyanilin (11)	-OMe (22)	EDC·HCl	Spuren	69%	-
4-Phenoxyanilin (11)	-OMe (22)	HATU	69%	Spuren	-
4-Phenoxyanilin (11)	-Me (23)	HATU	66%	Spuren	-
4-Phenoxyanilin (11)	-NO ₂ (24)	HATU	44%	40%	1.1 : 1
4-(4-Nitrophenoxy)anilin (19)	-OMe (22)	HATU	56%	34%	1.6 : 1
4-(4-Nitrophenoxy)anilin (19)	-Me (23)	HATU	43%	47%	1 : 1.1
4-(4-Nitrophenylsulfanyl)-anilin (20)	-OMe (22)	HATU	30%	57%	1 : 1.9

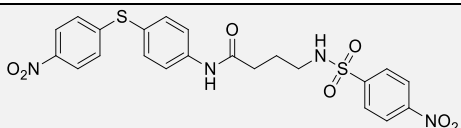
Die versuchte Umsetzung von 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**) mit der Carbonsäure **30** (NO₂ als Substituent) mit HBTU lieferte kein Produkt. Bei Verwendung von 4-(Phenylsulfanyl)anilin (**18**) als Aminkomponente wurde bei der Umsetzung mit der Carbonsäure **31** (-OMe) und HATU als Kupplungsreagenz wieder ein Produktgemisch erhalten. Das Nebenprodukt dominierte in diesem Fall. Bei Verwendung der Carbonsäure **32** (-Me) konnten weder Produkt noch Nebenprodukt isoliert werden.

Die Acidität des Sulfonamids ist ein entscheidender Faktor für die Bildung des Pyrrolidons. Ein niedriger pK_s-Wert des Sulfonamids begünstigt die Zyklisierungsreaktion, da dieses Strukturelement in deprotonierter Form ein besseres Nukleophil als ein aromatisches Amin darstellt. Die Methoxygruppe in der *p*-Position zum Sulfonamid ist wegen ihres +M-Effekts ein Elektronendonator und erhöht den pK_s-Wert des Sulfonamids durch eine Destabilisierung der deprotonierten Form. Nur in Gegenwart dieses Substituenten kommt es vermehrt zur Bildung des linearen Produktes, da das im Vergleich zum deprotonierten Sulfonamid weniger nukleophile aromatische Amin mit dem Aktivester reagieren kann. Der zweite Faktor, der über die Produktverteilung entscheidet, ist die Nukleophilie des aromatischenamins. Das eingesetzte Amin mit der höchsten Reaktivität ist 4-Phenoxyanilin (**11**), gefolgt von 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**), in beiden Fällen kann in Kombination mit einem wenig aciden Sulfonamid das lineare Produkt entstehen. Wie sich auch in anderen Reihen abzeichnete, sind die verwendeten Thioether **18** und **20** im Vergleich dazu weniger reaktiv. Die linearen Produkte konnten im besten Fall im Verhältnis 1:2 erhalten werden (**Tabelle 2**).

Im direkten Vergleich der Synthese von BI-6C8/28297 (**37**), der entsprechenden Nitroverbindung von BI-6C9 (**5**), lassen sich für die verkürzte Route eine Ausbeute von 19% über zwei Stufen ermitteln, der gegenüber 53% Ausbeute über drei Stufen aus der literaturbekannten Synthese stehen.^[95] Zu bemerken ist allerdings, dass bei der Synthese von BI-6C9 (**5**) auf die Verwendung von polymergebundenem Carbodiimid verzichtet und stattdessen auf das wesentlich kostengünstigere EDC·HCl zurückgegriffen werden kann. Beide Reagenzien liefern die Boc-geschützte Zwischenstufe in einer Ausbeute von 67% bzw. 68%. Aufgrund der oben geschilderten Nachteile wurde im Weiteren auf eine Verwendung der verkürzten Route verzichtet und stattdessen auf die literaturbekannte Synthese, jedoch unter Verwendung löslicher Kupplungsreagenzien, zurückgegriffen.

Tabelle 3: Derivate des literaturbekannten Bid-Inhibitors BI-6C9 (5).^[95,140]

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
25382 (10)		---	---	---	10 µM 60%
28197 (33)		50 µM 48%	50 µM 48%	100 µM 40%	100 µM 50%
28200 (34)		25 µM 58%	50 µM 70%	100 µM 67%	100 µM 85%
28203 (35)		25 µM 73%	25 µM 73%	100 µM 62%	100 µM 66%
28267 (36)		50 µM 65%	50 µM 65%	50 µM 65%	100 µM 43%
28297/ BI-6C8 (37)		10 µM 71%	25 µM 84%	100 µM 65%	100 µM 57%
28198 (38)		50 µM 61%	50 µM 61%	100 µM 33%	100 µM 38%
28201 (39)		25 µM 70%	100 µM 75%	100 µM 75%	100 µM 80%
28281 (40)		50 µM 57%	50 µM 57%	100 µM 35%	100 µM 45%
28289 (41)		25 µM 46%	50 µM 48%	100 µM 40%	100 µM 62%
28202 (42)		50 µM 73%	50 µM 73%	100 µM 83%	---
28199 (43)		10 µM 60%	25 µM 90%	100 µM 70%	100 µM 78%
28344 (44)		10 µM 71%	25 µM >100%	25 µM 92%	---
28282 (45)		10 µM 74%	25 µM 90%	100 µM 49%	100 µM 52%

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
28290 (46)		10 μM 95%	10 μM 95%	100 μM 95%	---

Abweichend von der Originalstruktur von BI-6C9 (**5**) wurden für die Synthese der hier gezeigten Derivate noch zwei weitere Sulfonsäurechloride eingesetzt.

Die von 4-Methylbenzensulfonsäure abgeleiteten Derivate **38-41** zeigen im Vergleich zu den entsprechenden Derivaten mit Methoxysubstituent (**33-37**) eine leicht verringerte Aktivität. Beispielsweise wirkt das Derivat **41**, welches dem Inhibitor BI-6C9 (**5**) sehr ähnlich ist, erst ab einer Konzentration von 25 μ M signifikant protektiv.

Eine deutliche Aktivitätssteigerung brachte dagegen der Austausch der Methoxygruppe gegen eine Nitrogruppe. Alle Derivate des 4-Nitrobenzensulfonsäure zeigen im Vergleich zu den entsprechenden Methoxyverbindungen eine stärkere Protektion bei niedrigeren Konzentrationen. Das Derivat 28290 (**46**) fällt besonders ins Auge: trotz des Vorliegens zweier Nitrogruppen zeigt die Verbindung selbst bei einer Konzentration von 100 μ M keine toxischen Effekte und weist bereits ab einer Konzentration von 10 μ M eine volle Protektion gegen die Schädigung durch Glutamat im MTT-Assay auf. Bei einer nachfolgenden Messung mit geringeren Konzentrationen der Substanz war bereits bei 5 μ M eine signifikante Protektion der Neuronen erkennbar (**Abbildung 22**).

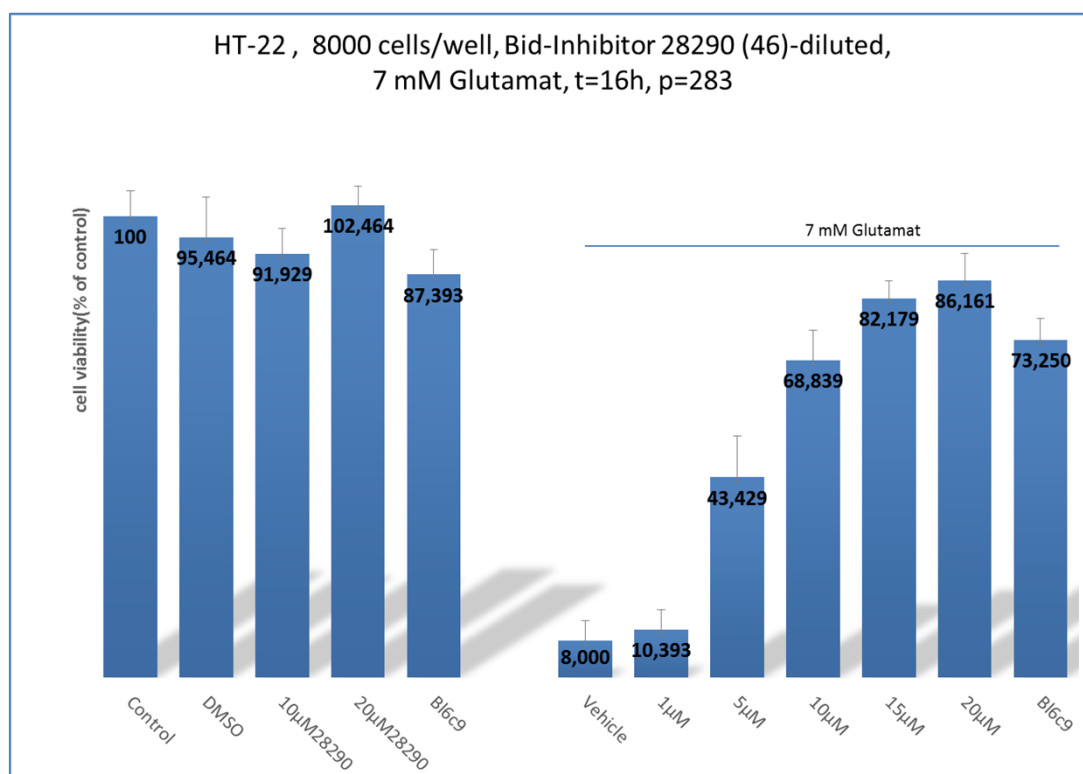


Abbildung 22: Die Verbindung 28290 (**46**) zeigt bereits in einer Konzentration von 5 μM eine signifikante Protektion der HT-22 Neuronen und ist nicht toxisch.

Der Vergleich eines BI-6C9-Analogons aus dem ganz zu Beginn des Projekts durchgeführten *scaffold hoppings* (**10**) mit dem ersten Derivat dieser Reihe (**33**) zeigt, dass der Austausch des Carbonsäureamids gegen ein Sulfonamid wieder zu einer zumindest moderat wirksamen Substanz führt. Die beiden Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Geometrie: Während ein Carbonsäureamid planar ist, liegt an einem Sulfonamid ein annähernd tetraedrisches Zentrum vor. Anscheinend spielt an dieser Stelle die Positionierung des substituierten Phenylringes eine wichtige Rolle. Alle Derivate der Reihe enthalten ein Sulfonamid als Strukturelement und waren unabhängig von den anderen beiden untersuchten Elementen wirksam.

Ein Vergleich des Einfluss des Substituenten am Sulfonamid zeigt, dass hier eine Steigerung der Aktivität durch die Einführung einer Nitrogruppe erreicht werden kann. Alle Derivate des 4-Nitrobenzensulfonylchlorids **43-46** sind aktiver als die entsprechenden Methoxy- oder Methyl-Derivate.

Der Austausch des verbrückenden Heteroatoms von Schwefel gegen Sauerstoff macht sich bemerkbar, ist aber nicht das ausschlaggebende Strukturelement der Moleküle in Bezug auf ihre Aktivität. Bei den 4'-unsubstituierten Derivaten ist kaum ein Unterschied in

Hinblick auf die Aktivität zwischen den jeweiligen Ethern oder Thioethern festzustellen (**33** und **36**, **38** und **40**, **43** und **45**).

Dem Substituenten in der 4'-Position der Biaryletherstruktur kommt eine wichtige Rolle zu. Die Nitro-Derivate (**34**, **37**, **39**, **41**, **44**, **46**) zeigen durchweg eine gute Wirksamkeit. In diesem Fall ist eine überproportionale Steigerung der Aktivität der Schwefel-Derivate (**37**, **41**, **46**) erkennbar. In Bezug auf ihre Toxizität ist basierend auf den MTT-Ergebnissen kein negativer Einfluss feststellbar, dies sollte jedoch idealerweise in einem anderen Testsystem, mit Zellen die metabolisch aktiver sind, validiert werden.

Zusammengefasst lässt sich erkennen, dass tatsächlich alle als kritisch beurteilten Strukturelemente des BI-6C9 (**5**) für die neuroprotektive Aktivität der Substanz relevant sind. Das Sulfonamid scheint vor allem von Bedeutung zu sein, wenn nur ein Substituent in *p*-Position vorhanden ist. Im Falle des Amids BI-11A7 (**6**) gleicht möglicherweise der zweite Substituent am Phenylring den Ersatz des Sulfonamids durch ein Carbonsäureamid aus. Der Austausch des Substituenten am Sulfonamid ist möglich und kann, wie im Falle der Nitrogruppe, eine Steigerung der Aktivität mit sich bringen.

Die hohe neuroprotektive Aktivität einiger Sauerstoff-Derivate in Kombination mit einem Substituenten in der 4'-Position (**44**) zeigt, dass der Thioether gegebenenfalls durch einen Ether ersetzt werden kann (**Abbildung 23**). Dies wäre für eine Steigerung der Ausbeute interessant, da die verwendeten Thioether sich stets als reaktionsträge erwiesen. Zusätzlich wäre dann an dieser Stelle keine Oxidation im Rahmen von Biotransformationsreaktionen möglich. Diese Tatsache war von SCHRADER als ein möglicher Grund für die fehlende Wirkung *in vivo* verantwortlich gemacht worden.^[142] Um diese Hypothese zu validieren, wäre eine Synthese und Testung der vermuteten Biotransformationsprodukte von BI-6C9 (**5**) sinnvoll. Aufgrund der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse, lässt sich vermuten, dass die entsprechenden Oxidationsprodukte unwirksam sein werden (vgl. Kap. 3.4.2, Verbindung **182**).

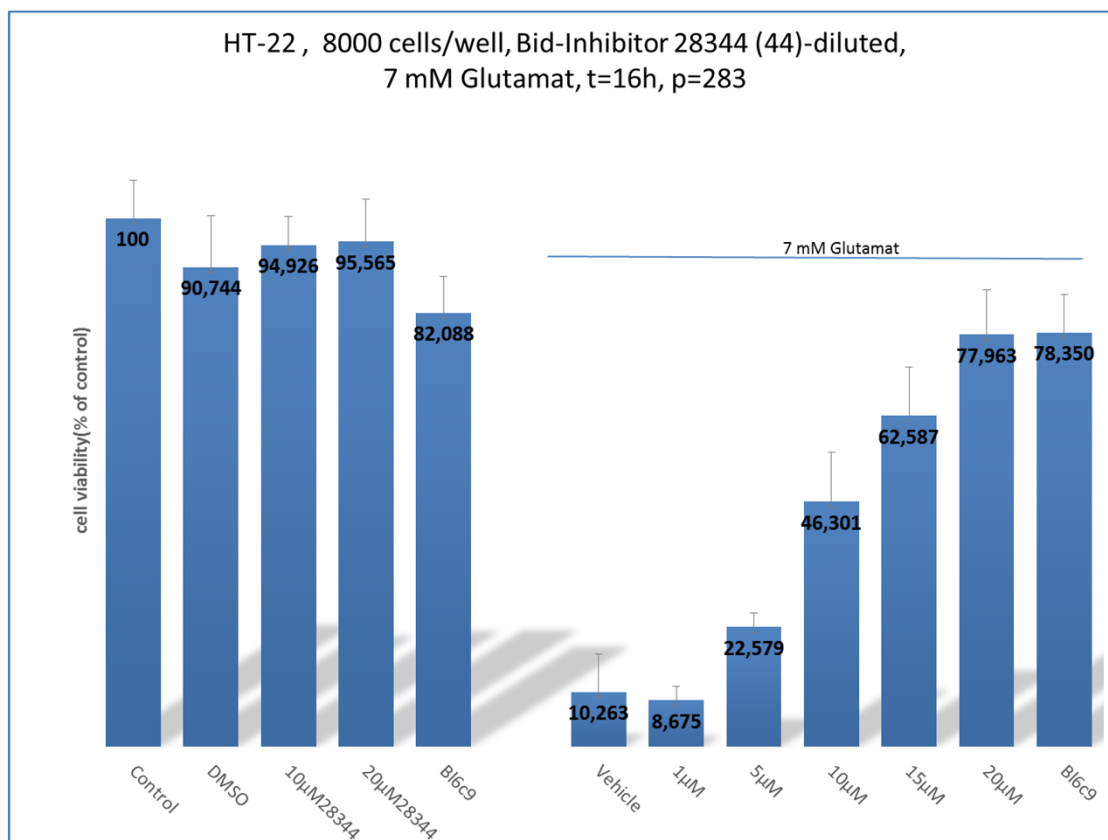


Abbildung 23: Ergebnisse des MTT-Assays des Ethers 28344 (44) bei niedrigen Konzentrationen.

3.2 Variation des Molekülteils C

3.2.1 *N*-alkylierte Derivate

Aufbauend auf der Arbeit von SCHRADER wurde zunächst eine Abwandlung der *N*-alkylierten Derivate durch die Einführung eines Substituenten in der 4'-Position angestrebt. Es war bereits bekannt, dass ein Fluoratom an dieser Stelle toleriert wird, weshalb weitere Substituenten mit veränderten elektronischen und sterischen Eigenschaften ausgewählt wurden. Zur Darstellung der Zielverbindungen wurden die kommerziell erhältlichen Anilin-Derivate **47**, **48**, **19** und **49** mittels EDC·HCl und HOBt mit *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**) zu den entsprechenden Amiden umgesetzt (**Abbildung 24**). Nach der Entschützung der Verbindungen zu den entsprechenden Piperidinium-Hydrochloriden wurden die Verbindungen mit diversen Alkylhalogeniden zur Reaktion gebracht (**Schema 2**).

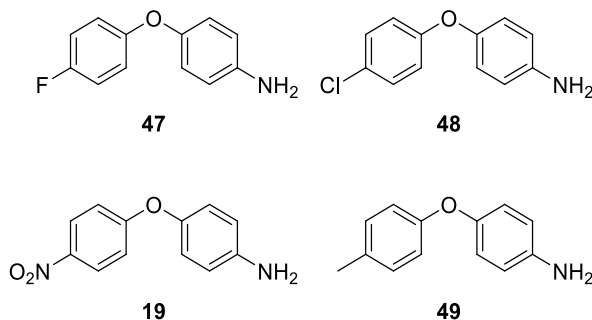
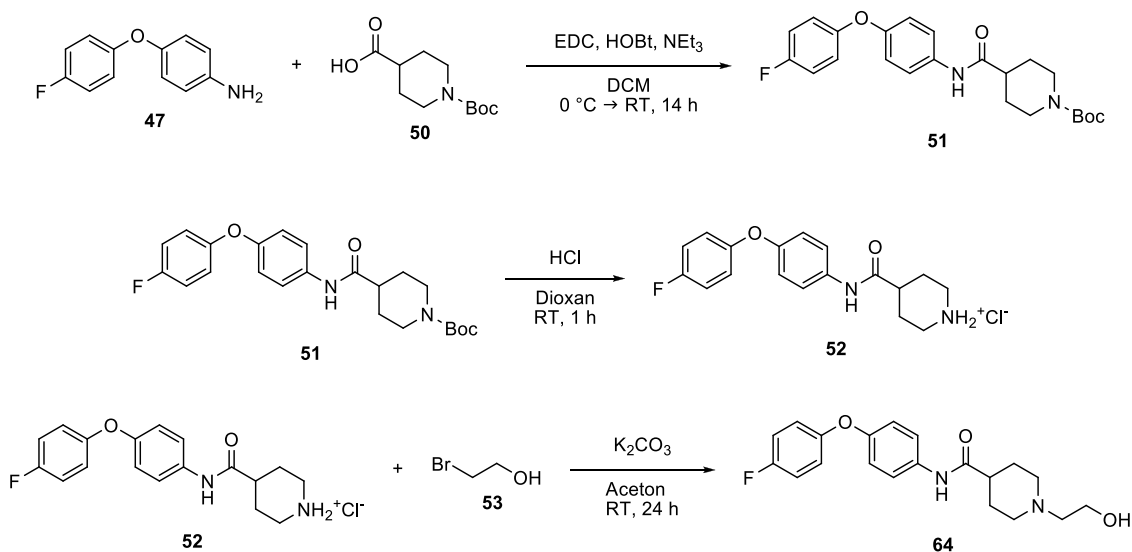


Abbildung 24: Zur Synthese verwendete, kommerziell erhältliche Anilin-Derivate (**19**; **47-49**).



Schema 2: Beispielhafte Synthese der Verbindung **64** aus 4-(4-Fluorphenoxy)anilin (**47**) und *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**). Die Zwischenstufe 28018 (**51**) wird zum Piperidinium-Hydrochlorid 28025 (**52**) entschützt. Dann erfolgt die Umsetzung mit 2-Bromethanol (**53**) zum Produkt 28041 (**64**).

Die Alkylsubstituenten wurden zunächst analog zu der Serie von SCHRADER verwendet, um eine veränderte Wirkung durch einen Substituenten an der 4'-Position im Vergleich mit den entsprechenden *N*-alkyl-substituierten Derivaten des 4-Phenoxyanilins (**11**) aufzufinden. Zusätzlich wurde 2'-Bromacetophenon zur Substitution verwendet, das sowohl einen hydrophoben Anteil aufweist, als auch eine polare Carbonylgruppe und als eine verkürzte Form des von SCHRADER synthetisierten Propiophenon-Derivates **54** angesehen werden kann (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: *N*-alkylierte Derivate verschiedener Piperidin-4-carbonsäureamide.

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
28037 (55)		---	---	---	---
28045 (56)		---	---	---	---
28053* (57)		10 µM 30%	100 µM 60%	100 µM 60%	100 µM 70%
28047* (58)		10 µM 42%	50µM 90%	100 µM 85%	100 µM 80%
#24540* (54)		---	---	---	100 µM 10%
28120 (59)		---	---	---	---
28121 (60)		---	---	---	100 µM 9%
28117 (61)		10 µM 40%	25 µM 78%	25 µM 78%	100 µM 10%
#24538* (62)		25 µM 62%	25 µM 62%	100 µM 35%	---
28048 (63)		25 µM 44%	50 µM 90%	50 µM 90%	100 µM 20%
#24521 (16)		25 µM 54%	25 µM 54%	50 µM 33%	100 µM 10%
28041* (64)		50 µM 55%	50 µM 55%	100 µM 35%	100 µM 40%
28050* (65)		10 µM 50%	25 µM 100%	100 µM 60%	100 µM 50%

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
#24523 (66)		---	---	---	---
28234 (67)		10 μM 31%	100 μM 47%	100 μM 47%	---
28236 (68)		10 μM 41%	100 μM 81%	100 μM 81%	---

Zusätzlich wurden weitere *N*-Alkylsubstituenten eingeführt, die bisher noch nicht verwendet wurden (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: *N*-alkylierte Derivate des Piperidin-4-carbonsäureamids 24519 (**15**).

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
28133 (69)		10 μM 66%	25 μM 75%	25 μM 75%	100 μM 16%
28134 (70)		---	---	---	100 μM 81%
28292 (71)		---	---	---	100 μM 70%
28139 (72)		---	---	---	100 μM 73%

Eine von SCHRADER mit dem Benzylsubstituenten begonnene Reihe wurde um ein weiteres Derivat ergänzt, um einen beobachteten Trend zu verifizieren: Mit steigender Länge des Linkers zwischen dem Stickstoff und dem Phenylrest wird die neuroprotektive Wirkung zunächst stärker, jedoch auf Kosten einer gesteigerten Toxizität. Das Phenylbutan-Derivat **76** ist schließlich stark toxisch, aber unwirksam (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: *N*-alkylierte Derivate des Piperidin-4-carbonsäureamids 24519 (**15**).

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
#24520 (73)		---	---	---	---
#24524 (74)		---	---	---	100 µM 65%
#24522 (75)		10 µM 48%	10 µM 48%	25 µM 37%	100 µM 15%
28129 (76)		---	---	---	10 µM 60%

Wie aus den in den **Tabellen 4-6** gezeigten Daten zu erkennen ist, führte die Einführung von Alkylsubstituenten zu Molekülen mit recht heterogenen Eigenschaften: Eine Derivatisierung des Stickstoffs mit Alkyl- oder Alkylaryl-Substituenten führte sowohl zu wirksamen, als auch zu unwirksamen Derivaten mit mäßiger bis hoher Toxizität. Es lässt sich nicht eindeutig erkennen, welche Eigenschaften für das Verhalten der Substanzen verantwortlich sind.

Die Acetophenon-Derivate **55-58** zeigen eine geringe Toxizität. Wirksame Derivate sind jedoch nur die in 4'-Position des Biarylethers substituierten Verbindungen **57** und **58**. Derivate des Propiophenons sind stark toxisch und ebenfalls nur in Verbindung mit einem Substituenten an der 4'-Position des Biarylethers wirksam (**54**; **59-61**). Der Phenoxyethylsubstituent am Piperidin-Stickstoff (**62**) steigert die Wirkung, eine weitere Steigerung ist wieder in Kombination mit einer Nitrogruppe als Substituent am Biarylether erkennbar (**63**). Die Toxizität der Verbindungen ist weiterhin hoch.

Die Einführung eines Hydroxyethylsubstituenten resultiert in einer Steigerung der neuroprotektiven Aktivität. Auch hier erhöht die Nitrogruppe in der 4'-Position die neuroprotektiven Eigenschaften (**65**). Die Toxizität der Derivate bleibt unverändert hoch.

In dieser Reihe lässt sich bereits erkennen, dass eine Modifikation des Molekülteils A durch einen Substituenten in der 4'-Position des Biarylethers einen deutlichen Einfluss auf die Aktivität der Verbindungen hat. Während beispielsweise ein Methylsubstituent

die Toxizität massiv erhöht, steigert eine Nitrogruppe deutlich die Aktivität (vgl. beispielsweise Verbindungen **60** und **61**). Eindeutige Aussagen, inwiefern eine Substitution am Piperidin-Stickstoff die Eigenschaften der Verbindungen beeinflusst, lassen sich nur schwerlich formulieren. Vorteilhaft zeigen sich eher hydrophile Reste in Bezug auf eine gesteigerte Aktivität, jedoch bleibt die Toxizität erhalten. Unpolare Gruppen führen teilweise zu einer gesteigerten Aktivität, jedoch nicht in jedem Fall. Auch hier bleibt die hohe Toxizität ein Problem.

Ein weiteres Beispiel für den starken Einfluss des Diphenyl-Strukturelements sind die Verbindungen **66**, **67**, **68** und **71**, welche durch eine nukleophile Substitution am Piperidin-Stickstoff mit verschiedenen substituierten Benzylbromiden dargestellt wurden. Positiv zu bewerten ist die deutlich reduzierte Toxizität der Verbindungen. Während die beiden Derivate des 4-Phenoxyanilins **66** (-COOMe) und **71** (-O-CF₃) keine neuroprotektive Aktivität aufweisen, zeigen sich die Derivate des 4-(4-Nitrophenoxy)anilins **67** und 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilins **68** mäßig bis deutlich protektiv (beide mit -COOMe). Eine Derivatisierung der Piperidinium-Hydrochloride durch eine Alkylierung des Stickstoffs mit Benzylbromiden erscheint interessant, da vor allem die toxische Wirkung der Derivate gering ist. Um eine brauchbare Aktivität zu erreichen, muss jedoch als Molekülteil A eine Alternative zu 4-Phenoxyanilin (**11**) verwendet werden.

3.2.2 *N*-acylierte Derivate

Neben der Darstellung von *N*-alkylierten Derivaten von Verbindung **15** erschien es ebenfalls sinnvoll, den Piperidin-Stickstoff durch Acylierung zu modifizieren. Dadurch verändern sich die Möglichkeiten zur Ausbildung von Wechselwirkungen stark. Der Stickstoff ist nach der Acylierung nicht mehr basisch und steht nicht mehr für Wasserstoffbrücken-Bindungen zur Verfügung. Der direkt benachbarte Carbonylsauerstoff kann allerdings als Akzeptor fungieren. SCHRADER hatte in seiner Arbeit bereits die Derivate **79** und **86** vorgestellt (**Abbildung 25**). Das acetylierte Derivat **79** zeigte keine Protektion im MTT-Assay, während das Benzoyl-Derivat **86** zumindest bei 100 µM eine mäßige Protektion aufwies (**Tabelle 7**). Ein großer, hydrophober Rest kann also in diesem Fall die neuroprotektive Aktivität positiv beeinflussen.

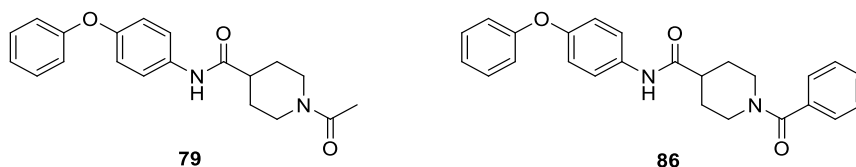
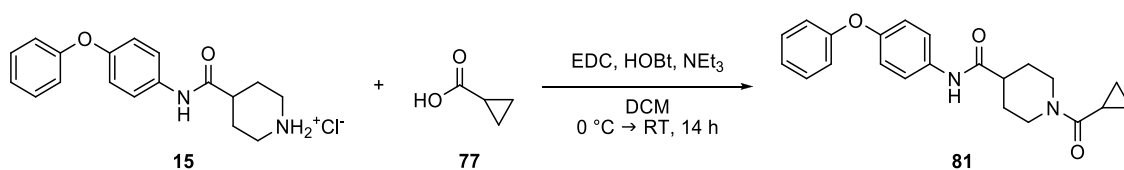
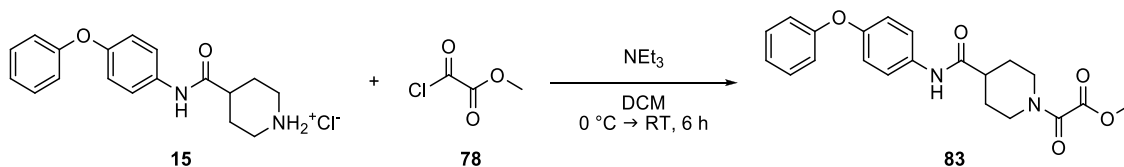


Abbildung 25: Acylierte Derivate des Piperidin-4-carbonsäureamids **15**.^[142]

Die Synthese der gezeigten Amide erfolgte ausgehend von Verbindung **15** durch Reaktion mit diversen Carbonsäuren unter der Verwendung von Kupplungsreagenzien oder Umsetzung mit den entsprechenden Säurechloriden mit Triethylamin als Base. Diese Methode lieferte die entsprechenden Amide in guten Ausbeuten (**Schema 3 & 4**).



Schema 3: Beispielhafte Synthese der Verbindung 28142 (**81**) aus Verbindung **15** und Cyclopropancarbonsäure (**77**) unter Verwendung von Kupplungsreagenzien.

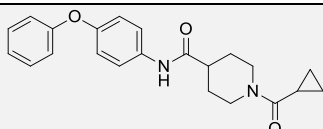
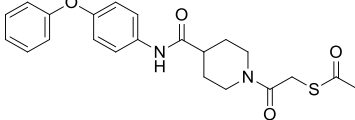
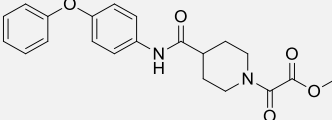
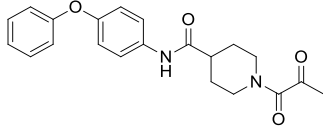
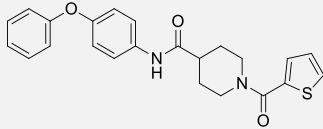
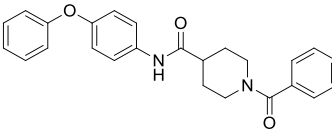
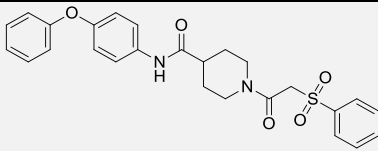
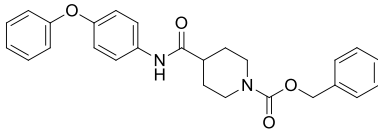
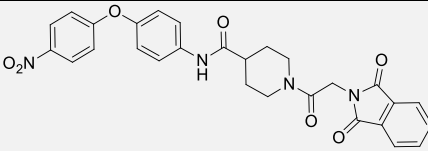
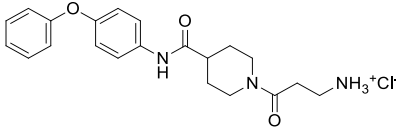
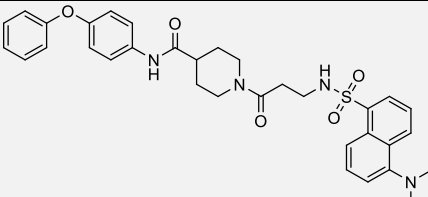


Schema 4: Synthese des Derivats 28256 (**83**) aus Verbindung **15** und Methyl(chlorcarbonyl)methanoat (**78**).

28118 (**88**) wurde aus der Cbz-geschützten Piperidin-4-carbonsäure und 4-Phenoxyanilin (**11**) direkt synthetisiert.

Tabelle 7: *N*-acylierte Derivate des Piperidin-4-carbonsäureamids 24519 (**15**).

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
#24380 (79)		---	---	---	---
28164 (80)		25 μ M 33%	100 μ M 90%	100 μ M 90%	100 μ M 81%

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
28142 (81)		100 μM 25%	100 μM 25%	100 μM 25%	100 μM 84%
28317 (82)		10 μM 47%	25 μM 50%	100 μM 45%	10 μM 79%
28256 (83)		---	---	---	---
28093 (84)		---	---	---	10 μM 75%
28207 (85)		100 μM 50%	100 μM 50%	100 μM 50%	100 μM 61%
#24381 (86)		100 μM 87%	100 μM 87%	100 μM 87%	100 μM 75%
28227 (87)		---	---	---	100 μM 58%
28118 (88)		---	---	---	100 μM 83%
28116 (89)		---	---	---	---
28322 (90)		1 μM 51%	100 μM 66%	100 μM 66%	100 μM 71%
28337 (91)		---	---	---	---

Wie die im MTT-Assay generierten Daten aus **Tabelle 7** zeigen, ist eine Substitution des Stickstoffes mit Acylsubstituenten nicht vorteilhaft bezogen auf eine Aktivität der Substanzen. Bis auf die Ausnahmen **80** und **90** zeigt keines der Derivate eine nennenswerte

neuroprotektive Aktivität. Die toxischen Effekte vieler Substanzen zeigen jedoch, dass in diesen Fällen die fehlende Aktivität nicht auf eine fehlende Zellgängigkeit zurückgeführt werden kann. Es gibt jedoch auch Substanzen, die weder protektive noch toxische Effekte zeigen. An dieser Stelle könnte eine Unfähigkeit der Substanzen zur Permeation in die Zellen der Grund für ein Ausbleiben der Aktivität sein.

Der Versuch, Derivate mit erhöhter Aktivität im Vergleich zum Benzoyl-Derivat **86** durch die Einführung weiterer aromatischer Reste zu erhalten, war nicht erfolgreich. Die Amide **87**, **88**, und **89** zeigen keinerlei neuroprotektive Aktivität, während eine mäßige Toxizität in einer Konzentration von 100 μM erhalten bleibt.

Das durch Umsetzung mit 2,2-Dimethylpropanoylchlorid (Pivalinsäurechlorid) dargestellte Derivat **80** zeigt im Vergleich zum Benzoyl-Derivat **86** eine leichte Steigerung bezüglich der neuroprotektiven Aktivität im MTT-Assay, die Toxizität ist nur schwach ausgeprägt.

Beim Versuch, eher polare Strukturelemente durch Acylierung einzuführen, wurden, bis auf eine Ausnahme, Carbonsäuren verwendet, die Wasserstoffbrücken-Akzeptoren beinhalten (Verbindungen **83** und **84**). Anscheinend ist für eine neuroprotektive Aktivität der Substanzen an dieser Stelle jedoch ein Wasserstoffbrücken-Donor notwendig, nicht nur ein polares Strukturelement. Das β -Alanin-Derivat 28322 (**90**) enthält in der per Acylierung eingeführten Seitenkette ein primäres Amin. Diese Verbindung weist bei einer moderaten Toxizität eine signifikante Protektion bei einer Konzentration von 1 μM im MTT-Assay auf.

Diese Substanz war primär als Zwischenstufe für die Darstellung der fluoreszierenden Verbindung **91** gedacht, die eine Verfolgung der Bindung der Inhibitoren in den Zellen ermöglichen sollte. Leider zeigte das entsprechende Produkt **91**, welches durch die Umsetzung mit 5-(Dimethylamino)naphthalen-1-sulfonylchlorid (Dansylchlorid) dargestellt wurde, keine Wirksamkeit im MTT-Assay. Die geplante Untersuchung mit dieser Struktur konnte daher nicht durchgeführt werden (**Abbildung 26**).

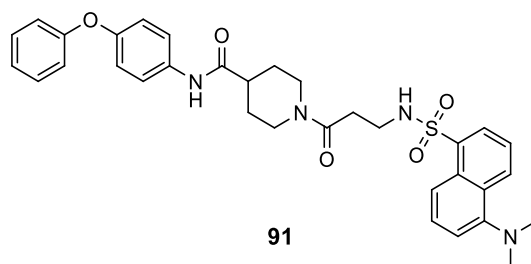


Abbildung 26: Fluoreszierendes Derivat von Schl-24519 (**15**).

Die erst kürzlich getestete Vorstufe **90** erreicht keine volle Protektion der Neuronen, könnte aber durch synthetische Modifikationen im Molekülteil A noch optimiert werden (vgl. Kap. 3.4.1 und 3.4.2). Das Derivat **90** zeigt, dass eine Darstellung von neuroprotektiven Verbindungen durch eine Acylierung mit einem Strukturelement, das einen Wasserstoffbrücken-Donor enthält, möglich ist. Eine vertiefte Untersuchung zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen an diesem Strukturelement erscheint sinnvoll. Zu diesem Zweck könnte eine Variation des Abstands der Wasserstoffbrücken-Donor Funktion und der Carbonylgruppe ausprobiert werden. Denkbar für weitere Derivatisierungen wären auch andere polare Aminosäuren, wie zum Beispiel Serin. Aminosäuren mit größeren, aromatischen Seitenketten wie Phenylalanin wären ebenfalls für eine Evaluation der SAR interessant. Hier würde für eine Interaktion mit einer zellulären Zielstruktur sowohl die α -Aminogruppe als Wasserstoffbrücken-Donor zur Verfügung stehen und zusätzlich ein aromatischer Rest.

Die Ergebnisse dieser Reihe bestätigen den vermuteten Einfluss eines basischen Stickstoffatoms im Molekülteil B auf die neuroprotektive Aktivität und Toxizität der Verbindungen. Der größte Teil der hier dargestellten Verbindungen zeigt nur eine sehr geringe bzw. keine Aktivität im MTT-Assay. Das Pivalinsäure-Derivat **80** und das β -Alanin-Derivat **90** bilden davon Ausnahmen (**Abbildung 27**). Durch Acylierung mit einem sterisch anspruchsvollen, hydrophoben Rest oder durch Einführung eines Wasserstoffbrücken-Donors besteht die Möglichkeit zur Darstellung von aktiven Substanzen mit moderater Toxizität.

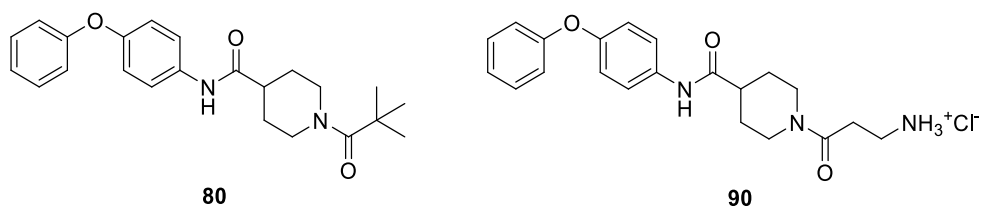


Abbildung 27: Die beiden neuroprotektiven Derivate der Reihe. Von besonderem Interesse für weitere Synthesen ist das β -Alanin-Derivat 28322 (**90**).

3.3 Variation des Molekülteils B

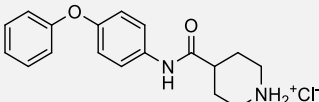
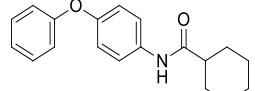
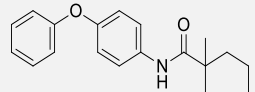
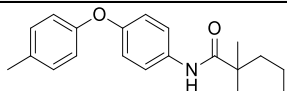
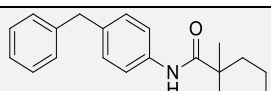
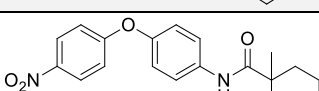
Allen am Piperidin-Stickstoff unsubstituierten Derivaten ist gemein, dass in Konzentrationen von 100 μM signifikant toxische Effekte in Erscheinung treten. Auch bei den meisten der am Stickstoff alkylierten Derivate ist dieser Effekt zu beobachten. Aus diesem Grund wurde versucht, eine Variante für den Molekülteil B ohne einen basischen Stickstoff zu finden.

3.3.1 Derivate der 1-Methylcyclohexancarbonsäure

In der Arbeit von SCHRADER wurde das Cyclohexancarbonsäure-Derivat **92** vorgestellt, das eine mäßige Protektion ab 25 μM aufwies.^[142] Aus diesem Grund wurden Derivate einiger kommerziell erhältlicher Aniline mit 1-Methylcyclohexancarbonsäure dargestellt (**Tabelle 8**). Diese Carbonsäure wurde wegen ihrer verringerten Flexibilität im Vergleich zur Cyclohexancarbonsäure ausgewählt, da solche rigiden Moleküle bei einer Bindung an ein Protein kaum Freiheitsgrade verlieren. Dies hat oftmals eine höhere Affinität zur Folge.^[148] Die Synthese der Verbindungen erfolgte unter Verwendung von Kupplungsreagenzien. Die Ausbeuten fielen im Vergleich mit den Piperidin-4-carbamiden deutlich geringer aus. Die Rohprodukte waren stets mit dem als Zwischenstufe entstehenden HOBt-Ester der verwendeten Carbonsäure verunreinigt. Eine säulenchromatographische Trennung konnte aufgrund der ähnlichen R_f -Werte der Produkte und der Verunreinigung nicht erreicht werden. Die gezeigten Substanzen konnten durch Umkristallisation aus unpolaren Lösungsmitteln rein erhalten werden. Das entsprechende Derivat aus 4-(4-Fluorphenoxy)anilin (**47**) konnte nicht von der Verunreinigung befreit werden und wurde deshalb nicht getestet. Eine Darstellung des entsprechenden Derivats des 4-(4-Nitrophenyl-

sulfanyl)anilins (**20**) war überhaupt nicht möglich, da sich die Reaktivität des aromatischen Amins als nicht ausreichend für eine effektive Kupplung erwies.

Tabelle 8: Derivate der 1-Methylcyclohexancarbonsäure.

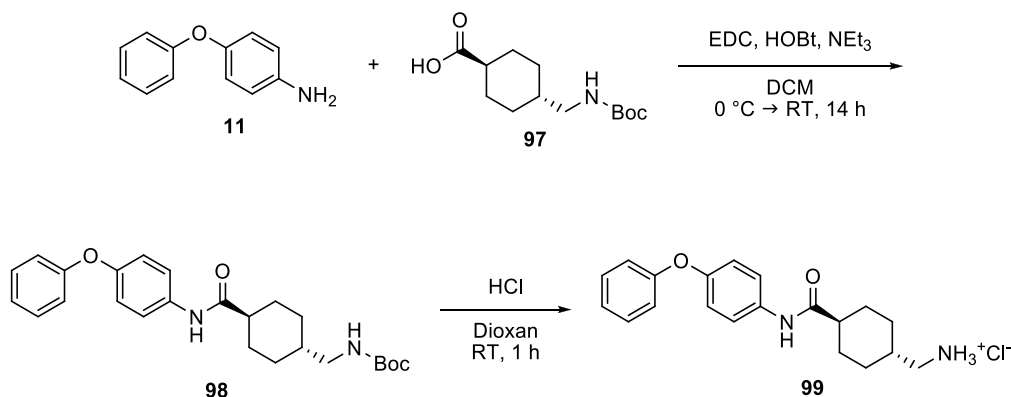
Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
#24519 (15)		25 µM 86%	25 µM 86%	50 µM 40%	100 µM 6%
#24535* (92)		25 µM 55%	25 µM 71%	50 µM 62%	100 µM 80%
28115 (93)		25 µM 76%	50 µM 88%	100 µM 68%	100 µM 68%
28153 (94)		---	---	---	100 µM 81%
28155 (95)		100 µM 52%	100 µM 52%	100 µM 52%	---
28152 (96)		25 µM 45%	25 µM 45%	100 µM 45%	10 µM 80%

Die Toxizität der Verbindungen ist mit Ausnahme der Nitroverbindung **96** relativ moderat, die neuroprotektive Aktivität fiel im Vergleich zu **24519 (15)** etwas geringer aus. Interessanterweise zeigt das mit einer Nitrogruppe in der 4'-Position substituierte Derivat **96** keine gesteigerte Wirkung im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung **93**, ein Trend, der sonst in allen Reihen zu beobachten war (**Tabelle 8**).

Insgesamt erscheint diese Variante für Molekülteil B als ungeeignet. Derivate lassen sich nur in schlechten Ausbeuten darstellen, die Wirkung ist insgesamt verringert. Eine Modifikation des Ringes zur Aktivitätssteigerung ist nicht direkt möglich. Diese Beobachtungen bestärken die Annahme, dass zum Erreichen einer Protektion der Neuronen ein polares Strukturelement im Molekülteil B vorhanden sein sollte. Darüber hinaus zeigte sich, im Gegensatz zu den anderen Reihen, keine vorteilhafte Beeinflussung der neuroprotektiven Aktivität der Substanzen durch eine Modifikation der 4'-Position.

3.3.2 Derivate der Tranexamsäure

Als alternatives Strukturelement, jedoch wieder mit einem basischen Stickstoff, wurde Tranexamsäure (*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexan-1-carbonsäure) für einige Synthesen verwendet. Die Boc-geschützte Aminosäure wurde mit verschiedenen Anilinen unter der Verwendung von Kupplungsreagenzien umgesetzt, danach die Schutzgruppe mit 4 M HCl in Dioxan entfernt (**Schema 5**).



Schema 5: Darstellung der Verbindung 28028 (**99**) aus 4-Phenoxyanilin (**11**) und *N*-Boc-Tranexamsäure (**97**). Die Abspaltung der Schutzgruppe von der Zwischenstufe 28027 (**98**) erfolgt wieder mit 4 M HCl in Dioxan.

Tabelle 9: Derivate der *trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexan-1-carbonsäure (Tranexamsäure).

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
28028 (99)		25 µM 42%	50 µM 58%	50 µM 58%	100 µM 20%
28305 (100)		10 µM 85%	10 µM 85%	25 µM 65%	100 µM 2%
28023 (101)		10 µM 30%	25 µM 65%	50 µM 58%	100 µM 10%
28255 (102)		10 µM 68%	10 µM 68%	10 µM 68%	50 µM 2%
28035 (103)		10 µM 71%	25 µM >100%	50 µM 50%	100 µM 4%
28319 (104)		1 µM 53%	10 µM >100%	25 µM 53%	15 µM 44%

Die so erhaltenen Derivate zeigen gute protektive Eigenschaften im MTT-Assay, jedoch eine extrem hohe Toxizität (oft deutlich $< 100 \mu\text{M}$). Die herausragenden Verbindungen der Reihe sind 28035 (**103**) und 28319 (**104**). Beide Substanzen erreichen eine volle Protektion der HT22-Neuronen gegen eine Schädigung mit Glutamat, jedoch bei unterschiedlichen Konzentrationen. Der Thioether **104** zeigt im Vergleich mit dem Ether **103** bereits bei $10 \mu\text{M}$ diesen Effekt. In einer zusätzlichen Messung bei niedrigeren Konzentrationen war der protektive Effekt bei $1 \mu\text{M}$ signifikant, eine volle Protektion der Neuronen wurde in einer Konzentration von $5 \mu\text{M}$ erreicht. Damit wurde eine Verbindung gefunden, die eine vergleichbare neuroprotektive Potenz wie der Bid-Inhibitor BI-6C9 (**5**) besitzt, jedoch wasserlöslich ist. Diese Eigenschaft eröffnet neue Möglichkeiten für weitere Untersuchungen in wässrigen (Puffer-)Lösungen. Überdies liegt das Molekulargewicht der Verbindung bei 422 g/mol (freie Base 385 g/mol). Dies bietet noch Spielraum für eine Optimierung. Unglücklicherweise ist das Tranexamsäure-Derivat **104** jedoch eine der Substanzen mit der höchsten Toxizität in der gesamten Arbeit. In der Verdünnungsmessung zeigte sich ein Rückgang der Viabilität der ungeschädigten Zellen auf 44% bei $15 \mu\text{M}$ (**Abbildung 28**).

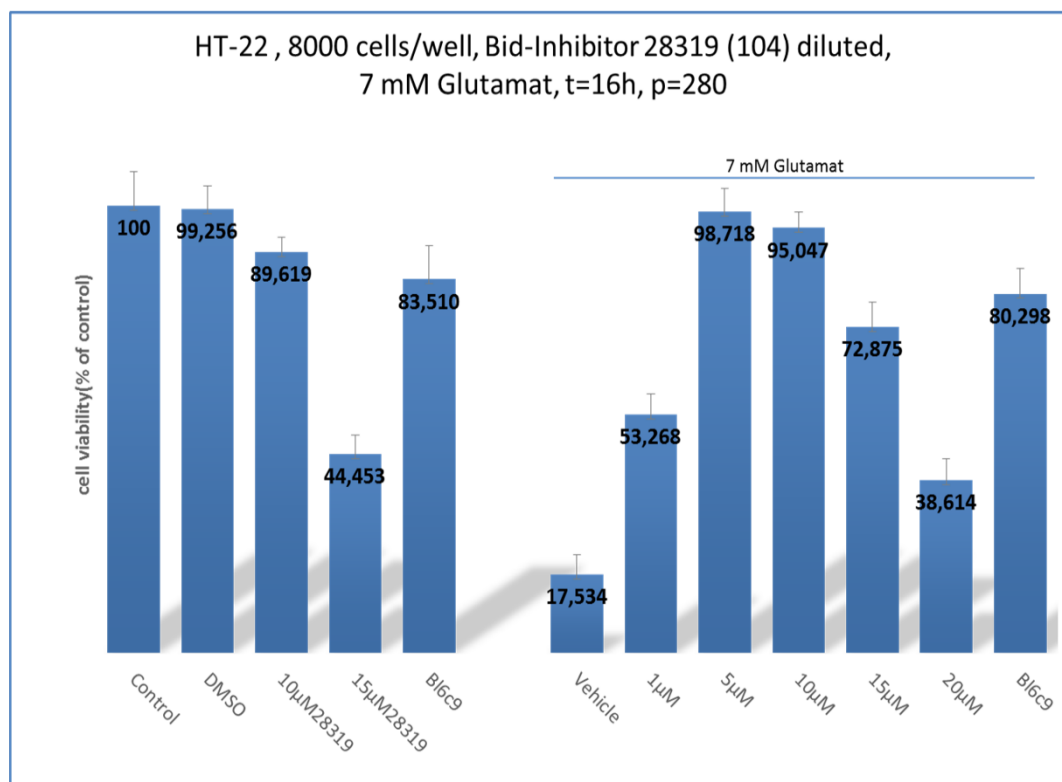
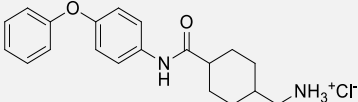
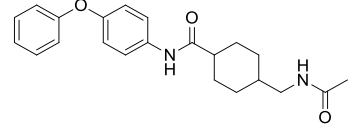
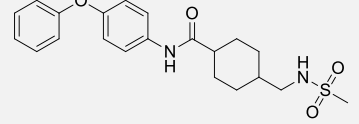


Abbildung 28: Ergebnisse des MTT-Assay des Tranexamsäure-Derivats 28319 (**104**) bei niedrigeren Konzentrationen.

Ein Versuch, die Toxizität der Verbindungen durch eine Modifikation des Stickstoffs einzudämmen, war bisher erfolglos. Die *N*-substituierten Derivate **105** und **106** wurden durch die Umsetzung des Ammonium-Hydrochlorids **99** mit Acetanhydrid beziehungsweise Methansulfonylchlorid dargestellt. Versuche zur Alkylierung der Verbindung **99** waren nicht erfolgreich. Das acetylierte Derivat **105** weist zwar deutlich geringere toxische Eigenschaften auf, verliert jedoch auch jede Wirksamkeit (**Tabelle 10**).

Tabelle 10: *N*-acylierte Derivate der Verbindung **99**.

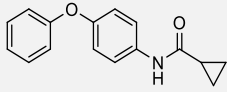
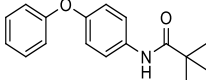
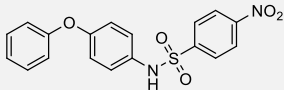
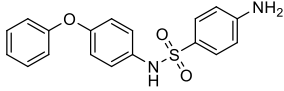
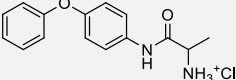
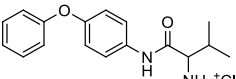
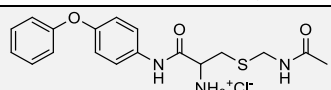
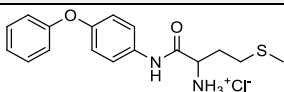
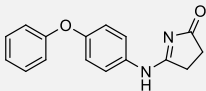
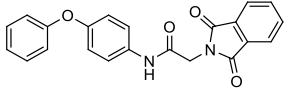
Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
28028 (99)		25 µM	50 µM 58%	50 µM 58%	100 µM 20%
28031 (105)		---	---	---	100 µM 82%
28032 (106)		---	---	---	10 µM 70%

3.3.3 Synthese von einfachen Amiden des 4-Phenoxyanilins (**11**)

Parallel zur weiteren Untersuchung der Verbindung **24519** (**15**) wurden in der vorliegenden Arbeit auch verschiedene Säurederivate direkt mit 4-Phenoxyanilin (**11**) zur Reaktion gebracht. Dies geschah ausgehend von der Beobachtung, dass auch weniger komplexe Derivate in der Arbeit von SCHRADER zumindest eine mäßige neuroprotektive Aktivität im MTT-Assay gezeigt hatten.^[142]

Die Synthese der Derivate erfolgte entweder durch Kupplung der entsprechenden Säuren unter der Verwendung von Kupplungsreagenzien oder durch die Reaktion von 4-Phenoxyanilin (**11**) mit den jeweiligen Säurechloriden. Das Derivat **28313** (**115**) wurde bei der Umsetzung von 4-Phenoxyanilin (**11**) mit 3-Carbamoylpropansäure (Bernsteinsäuremonoamid) durch eine Zyklisierungsreaktion erhalten.

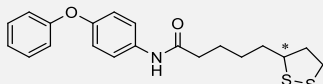
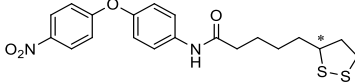
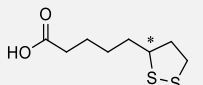
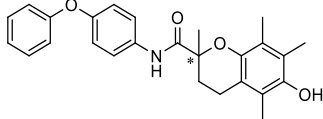
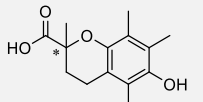
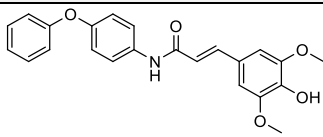
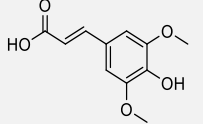
Tabelle 11: Einfache Amide des 4-Phenoxyanilins (**11**).

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
28131 (107)		---	---	---	---
28132 (108)		100 µM 48%	100 µM 48%	100 µM 48%	---
28076 (109)		50 µM 56%	100 µM 58%	100 µM 58%	100 µM 52%
28127 (110)		---	---	---	100 µM 7%
28073 (111)		25 µM 19%	100 µM 100%	100 µM 100%	---
28074 (112)		100 µM 50%	100 µM 50%	100 µM 50%	100 µM 65%
28300 (113)		100 µM 49%	100 µM 49%	100 µM 49%	100 µM 60%
28304 (114)		---	---	---	100 µM 68%
28313 (115)		---	---	---	100 µM 47%
28135 (116)		---	---	---	---

Zur Darstellung der Derivate wurden bewusst sehr unterschiedliche Substituenten gewählt, um eine große Bandbreite abzudecken. Die Aktivität der Verbindungen ist mäßig bis gar nicht vorhanden (**Tabelle 11**), konkrete Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen den verwendeten Resten und der entsprechenden neuroprotektiven Aktivität lassen sich nicht erkennen.

Da bei der Auslösung von Apoptose in Neuronen oxidativer Stress eine große Rolle spielt, entstand die Idee, das neuroprotektive Fragment 4-Phenoxyanilin (**11**) mit einigen Antioxidantien zu verknüpfen.^[149–151] In der Literatur ist die Synthese von Hybridmolekülen aus Antioxidantien mit beispielsweise dem Acetylcholinesterasehemmer Tacrin beschrieben.^[152]

Tabelle 12: Neuroprotektive Derivate verschiedener Antioxidantien.

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
28138 (117)		10 µM 50%	25 µM 80%	100 µM 80%	100 µM 80%
28211 (118)		100 µM 59%	100 µM 59%	100 µM 59%	100 µM 77%
Liponsäure (119)		50 µM 52%	100 µM 84%	100 µM 84%	---
28258 (120)		1 µM 63%	1 µM 63%	25 µM 46%	100 µM 80%
Trolox (121)		50 µM 37%	100 µM 67%	100 µM 67%	---
28264 (122)		10 µM 99%	10 µM 99%	100 µM 45%	100 µM 41%
Sinapinsäure (123)		---	---	---	---

Die Substanzen aus **Tabelle 12** zeigen eine mäßige bis hohe Protektion der HT22-Neuronen im MTT-Assay. In dieser Reihe zeigt die Nitroverbindung **118** keine gesteigerte Wirksamkeit im Vergleich zur 4'-unsubstituierten Verbindung **117**. Dieses Phänomen konnte auch bei den Derivaten der 1-Methylcyclohexancarbonsäure beobachtet werden.

Dass reduzierende Strukturelemente sich günstig auf die Erhaltung der Viabilität von Neuronen auswirken, die oxidativem Stress ausgesetzt sind, ist nicht verwunderlich. Die Ergebnisse des MTT-Assay zeigen jedoch, dass alle drei antioxidativen Substanzen von einer Bindung an 4-Phenoxyanilin (**11**) profitieren. Im Falle von 6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbonsäure (**121**, *Trolox*, wasserlösliches Vitamin E) und Liponsäure (**119**) wird eine neuroprotektive Aktivität nach der Verknüpfung zu den entsprechenden Amiden bei deutlich niedrigeren Konzentrationen erreicht. Sinapinsäure (**123**) ist als freie Säure völlig unwirksam, in Verbindung mit 4-Phenoxyanilin (**11**) zeigt sich die Substanz dagegen als sehr protektiv. Das Derivat der Sinapinsäure **122** wurde ein weiteres Mal in niedrigeren Konzentrationen getestet. Bei 1 µM ist zwar noch keine Protektion feststell-

bar, bei 5 μM wird jedoch schon eine volle Protektion der HT-22 Neuronen erreicht (**Abbildung 29**). Die Substanz zeigt damit eine ähnliche neuroprotektive Aktivität wie der Bid-Inhibitor BI-6C9 (**5**). Woher diese Fähigkeit jedoch mechanistisch rührt, kann basierend auf dem MTT-Assay nicht bestimmt werden. Die Toxizität der Verbindung **122** tritt erst bei höheren Konzentrationen in Erscheinung (bei 100 μM Absenkung der Viabilität auf 41%). Das Vitamin E-Derivat 28258 (**120**) zeigt zwar bei 1 μM bereits eine signifikante Protektion der Zellen, in höheren Konzentrationen machen jedoch toxische Effekte diese neuroprotektive Aktivität zunichte. Durch eine Inkubation der Substanzen in einem zellfreien System mit dem MTT-Reagenz konnte gezeigt werden, dass die Verbindungen keine falsch positiven Ergebnisse durch eine Reaktion mit dem MTT-Reagenz erzeugen. Für die Steigerung der neuroprotektiven Wirkung der Substanzen in Verbindung mit 4-Phenoxyanilin (**11**) kommen primär zwei Gründe in Frage: zum einen könnte eine Zusammenhang mit der Erhöhung der Lipophilie der Substanzen bestehen, da dadurch die Penetration in die Zellen erleichtert werden sollte, zum anderen könnte eine Bindung an eine zelluläre Zielstruktur der Auslöser für die neuroprotektive Wirkung sein. Sollten die Substanzen an das Bid-Protein binden, könnte dies dann sogar einen zweifachen Effekt mit sich bringen: Die Aktivität des Proteins würde dadurch vermutlich gehemmt, weiterhin wird eine antioxidative Struktur in die Nähe einer wichtigen Quelle von reaktiven Sauerstoffspezies, den Mitochondrien, gebracht. Um diese Vermutungen zu bestätigen oder zu entkräften, wäre eine Testung der Substanzen auf ihre Fähigkeit, Zelltod infolge einer Überexpression von tBid zu verhindern, sinnvoll. Entsprechende Messungen waren zum Zeitpunkt der Erstellung der Arbeit noch nicht durchgeführt. Ein positives Ergebnis in diesem Modell-System würde zumindest einen Hinweis auf eine Interaktion mit dem Bid-Protein liefern. Eine sichere Aussage ermöglicht allerdings nur ein direkter Bindungsassay.

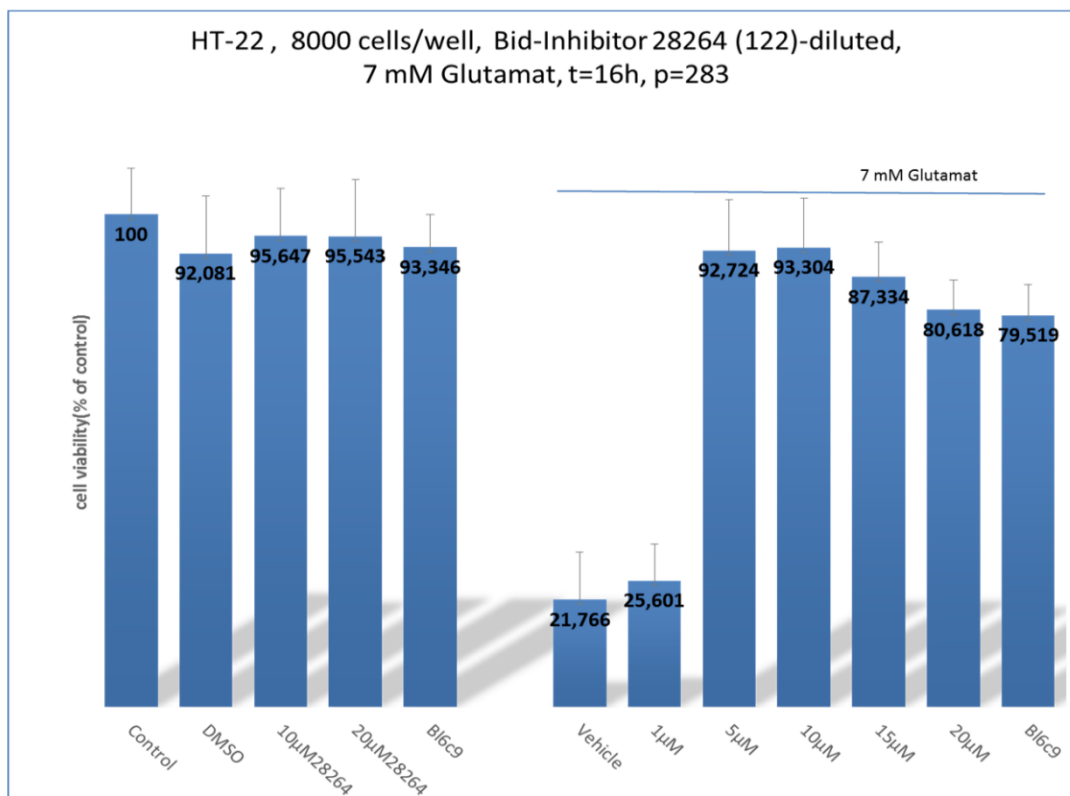


Abbildung 29: Ergebnisse des MTT-Assay des Sinapinsäure-Derivats 28264 (**122**) bei niedrigeren Konzentrationen.

Die von SCHRADER synthetisierten Bernsteinsäure-Derivate **124** und **125** zeigten im MTT-Assay sehr unterschiedliche Aktivitäten: Während der Methylester **125** eine signifikante Protektion der Neuronen bei einer Konzentration von 10 μM zeigt, ist das Säurederivat **124** nicht wirksam.^[142] Dies ist vermutlich auf die hohe Polarität der Carbonsäure zurückzuführen, die bei physiologischem pH vollständig deprotoniert vorliegt und in diesem Zustand die Zellmembran nicht passieren kann. Der neuroprotektive Methylester **125** zeigt in einer Konzentration von 100 μM keine toxischen Effekte. Dies macht ihn zu einem interessanten Ausgangspunkt für weitere Strukturvariationen (**Abbildung 30**).

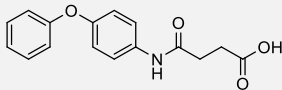
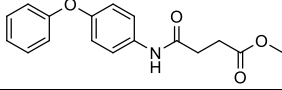
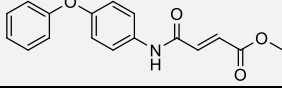
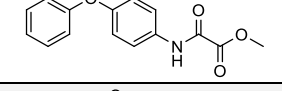
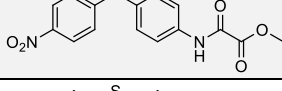
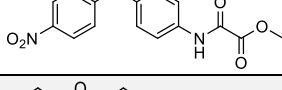
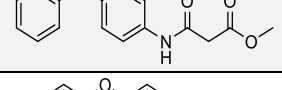
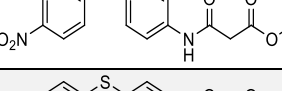
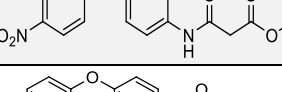
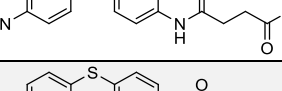
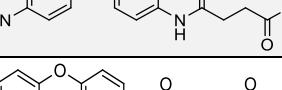
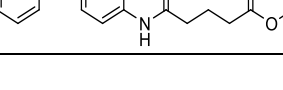


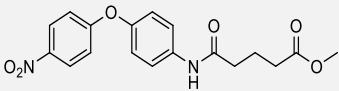
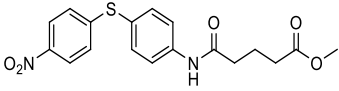
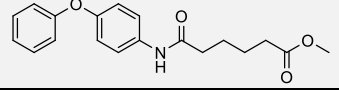
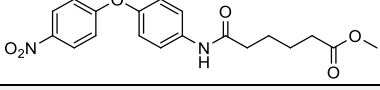
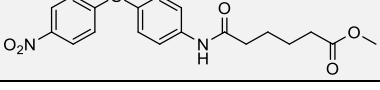
Abbildung 30: Strukturen der Bernsteinsäure-Derivate 24365 (**124**) und 24375 (**125**).^[142]

Im Folgenden wird eine homologe Reihe von Derivaten von 24375 (**125**) mit variierenden Kettenlängen vorgestellt. Zusätzlich wurden parallel dazu auch die entsprechenden Derivate von zwei weiteren Biarylethern dargestellt, die in vorangegangenen Reihen als potente Strukturelemente aufgefallen waren (**Tabelle 13**).

Die Synthese erfolgte im Falle der Derivate der Bernsteinsäure aus dem entsprechenden Monomethylester unter der Verwendung von Kupplungsreagenzien, die übrigen Verbindungen waren durch eine Umsetzung der Anilin-Derivate mit dem jeweiligen Säurechlorid zugänglich.

Tabelle 13: Reihe basierend auf dem Bernsteinsäure-Derivat 24375 (**125**).

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
#24365 (124)		---	---	---	---
#24375 (125)		10 μ M 38%	50 μ M 66%	100 μ M 63%	100 μ M 70%
28312 (126)		---	---	---	10 μ M 59%
28247 (127)		---	---	---	---
28277 (128)		---	---	---	---
28250 (129)		---	---	---	---
28248 (130)		---	---	---	---
28278 (131)		50 μ M 31%	100 μ M 46%	100 μ M 46%	100 μ M 78%
28265 (132)		50 μ M 40%	100 μ M 61%	100 μ M 61%	100 μ M 73%
28233 (133)		25 μ M 53%	100 μ M 81%	100 μ M 81%	---
28268 (134)		25 μ M 43%	100 μ M 84%	100 μ M 84%	---
28249 (135)		50 μ M 38%	100 μ M 50%	100 μ M 50%	100 μ M 50%

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
28279 (136)		25 µM 50%	100 µM 90%	100 µM 90%	100 µM 85%
28269 (137)		25 µM 36%	100 µM 70%	100 µM 70%	10 µM 80%
28329 (138)		---	---	---	10 µM 79%
28331 (139)		100 µM 77%	100 µM 77%	100 µM 77%	---
28332 (140)		---	---	---	10 µM 76%

Die Veränderung der Kettenlänge lässt einen deutlichen Trend erkennen. Der Abstand zwischen dem Carbonsäureamid und dem Carbonsäureester darf zwei oder drei Methylenheiten betragen, damit eine neuroprotektive Aktivität erhalten bleibt. Optimal zeigt sich eine Kettenlänge von zwei Methylengruppen, da bei diesen Verbindungen zusätzlich zu einer guten Protektion keine toxischen Effekte im MTT-Assay auftreten. Die mit Fumarsäuremethylester substituierte Verbindung **126** ist unwirksam und deutlich toxischer.

Durch einen Austausch des Biarylethers lassen sich Verbindungen mit verbesserter Aktivität erhalten. Die Protektion beginnt zwar im Vergleich mit der Ausgangssubstanz **24375 (125)** erst bei höheren Konzentrationen, jedoch kann die Viabilität der Zellen durch die beiden Nitro-Derivate in größerem Umfang gesteigert werden. Das unwirksame Derivat der Malonsäure **130** wird durch Einführung der Nitrogruppe in der 4'-Position des Biarylethers zu einer Verbindung mit moderater Aktivität (**131**). Wodurch dieser Effekt hervorgerufen wird, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden. Eine Variation des Biaryl-Motivs zeigt sich also auch in dieser Reihe interessant, wobei der Effekt insgesamt weniger stark ausgeprägt ist als beispielsweise bei den *N*-alkylierten Verbindungen (vgl. Kap. 3.2).

Diese Reihe von Verbindungen zeigt, dass es tatsächlich möglich ist, sich strukturell von der Ausgangssubstanz **24519 (15)** zu entfernen und trotzdem Verbindungen mit einer deutlichen neuroprotektiven Aktivität im MTT-Assay zu erhalten. Der optimale Abstand zwischen den beiden Carbonylgruppen ist im Falle der Bernsteinsäure vorhanden.

3.4 Variation des Molekülteils A

3.4.1 Variationen der Verbrückung der Aromaten

Für eine weitere Evaluation der SAR bezüglich der neuroprotektiven Aktivität der Substanzen wurde als nächster Schritt die Verbrückung der Aromaten in den Fokus genommen. So sollte untersucht werden, wie die elektronischen und sterischen Eigenschaften der zwischen den Aromaten gelegenen Gruppe die neuroprotektive Aktivität beeinflussen. Die verwendeten verbrückenden Gruppen unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit zur Ausbildung von gerichteten Wechselwirkungen, wie beispielsweise Wasserstoffbrücken, und weisen teilweise eine sehr unterschiedliche Geometrie, besonders in Bezug auf die Anordnung der beiden Phenylringe zueinander, auf.^[153]

Für die Kupplungsreaktionen wurden folgende Anilin-Derivate verwendet:

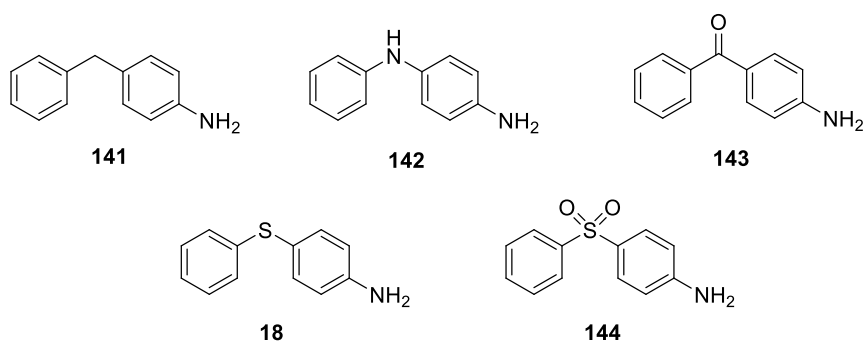
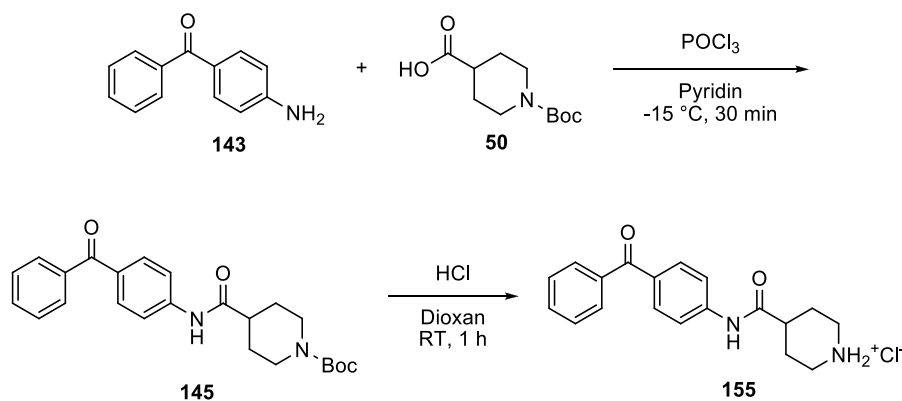


Abbildung 31: Zur Synthese verwendete Anilin-Derivate **141**, **142**, **143**, **18**, **144**.

Die Darstellung der Derivate aus Benzylanilin (**141**) und *N*-Phenyl-*p*-phenyldiamin (**142**) erfolgte nach der Standard-Methode zur Knüpfung von Amidbindungen ohne Komplikationen.

Zur Darstellung des Benzophenon-Derivats **155** war eine Abweichung von der bevorzugten Methode zur Synthese von Carbonsäureamiden notwendig. Vermutlich aufgrund des starken Elektronenzuges der Carbonylgruppe und der dadurch herabgesetzten Nukleophilie des aromatischen Amins **143**, konnte weder mit EDC·HCl, noch mit den reaktiveren Uronium-Salzen HBTU und HATU eine erfolgreiche Kupplung durchgeführt werden. Eine Testreaktion mit Propansäurechlorid zeigte, dass das wenig nukleophile Amin **143** gut mit Säurechloriden zur Reaktion gebracht werden kann. Daraufhin wurde *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**) durch Reaktion mit Phosphorylchlorid in absolutem Pyridin

aktiviert und direkt mit dem aromatischen Amin umgesetzt. Dieses Vorgehen eignet sich hervorragend für Boc-geschützte Verbindungen, da bei der Reaktion entstehende Protonen in dem als Lösungsmittel verwendeten, basischen Pyridin sofort abgefangen werden können. Die Reaktion lieferte Verbindung **155** in einer Ausbeute von 70% über zwei Stufen (**Schema 6**).

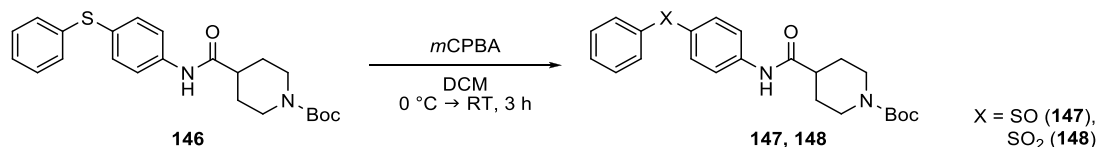


Schema 6: Synthese des Benzophenon-Derivats (**155**). Die Darstellung der Zwischenstufe 28114 (**145**) erfolgte durch eine Aktivierung der Carbonsäure (**50**) mit POCl_3 .

Der Thioether **18** und das Sulfon **144** wurden zunächst aus den entsprechenden Nitroverbindungen durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ dargestellt und in guten Ausbeuten von über 90% erhalten.

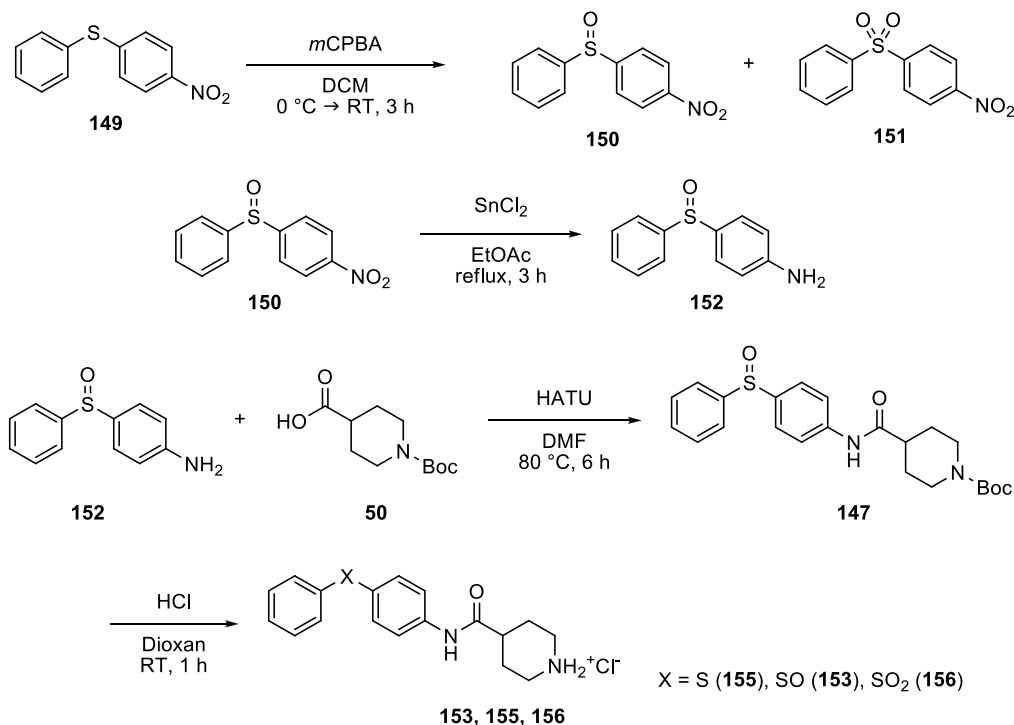
Bei der Verwendung des Sulfons **144** als Edukt war ebenfalls von einer stark verringerten Nukleophilie auszugehen, deshalb wurde direkt die oben beschriebene Aktivierung mit Phosphorylchlorid in Pyridin verwendet, welche das Produkt **157** in einer Ausbeute von 44% über zwei Stufen lieferte.

Ziel war es auch, das entsprechende Sulfoxid zu Verbindung **156** darzustellen, jedoch erwies sich diese Synthese als problematisch: Zunächst wurde versucht, das Kupplungsprodukt **146** aus dem Thioether **18** und *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**) mit *m*CPBA zu oxidieren und danach die Schutzgruppe zu entfernen. Trotz Zugabe des Oxidationsmittels über 30 min bei 0 °C war eine selektive Oxidation zum Sulfoxid **147** nicht möglich. Als Nebenprodukt entstand auch das Sulfon **148**. Die beiden Verbindungen konnten aufgrund der ähnlichen R_f -Werte säulenchromatographisch nicht getrennt werden (**Schema 7**).



Schema 7: Die Oxidation des Thioethers **146** verlief nicht selektiv. Das Produktgemisch konnte nicht getrennt werden.

Deshalb wurde in einem ersten Schritt 1-Nitro-4-phenylsulfanylbenzen (**149**) mit *m*CPBA oxidiert. Das Produkt wurde mit SnCl₂·H₂O reduziert und im Folgenden mit der aktivierten Säure zur Reaktion gebracht. Die Oxidation verlief auch hier nicht selektiv. Im Gegensatz zur ersten Syntheseroute war hier jedoch die Trennung von Sulfoxid **150** und Sulfon **151** problemlos möglich. Die Verknüpfung mit *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**) erfolgte hier in DMF mit HATU bei 80 °C, da das Amin **152** erwartungsgemäß auch nur eine geringe Nukleophilie aufwies. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte die Boc-geschützte Verbindung **147** rein erhalten werden. Unter den verwendeten Bedingungen der Boc-Entschützung mit 4M HCl in Dioxan entstand jedoch ein Gemisch verschiedener Oxidationsstufen des Schwefels, dessen Trennung nicht gelang (**Schema 8**).



Schema 8: Alternative Syntheseroute zur Darstellung des Sulfoxids **153**. Nach der Entschützung wurde ein Gemisch erhalten, das nicht getrennt werden konnte.

Tabelle 14: Derivate mit verschiedenen Gruppen als Verknüpfung der beiden Phenylringe.

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
#24519 (15)		25 μ M 86%	25 μ M 86%	50 μ M 40%	100 μ M 6%
28123 (17)		25 μ M 68%	25 μ M 68%	50 μ M 57%	100 μ M 10%
28122 (154)		1 μ M 83%	10 μ M >100%	50 μ M >100%	100 μ M 60%
28174 (155)		25 μ M 34%	50 μ M 55%	100 μ M 52%	100 μ M 75%
28126 (156)		10 μ M >100%	10 μ M >100%	25 μ M 57%	50 μ M 2%
28328 (157)		---	---	---	---
28190 (158)		10 μ M >100%	10 μ M >100%	25 μ M 80%	50 μ M 12%

Der Austausch der Verbrückung zwischen den Aromaten wirkt sich deutlich auf die Aktivität der Verbindungen aus (**Tabelle 14**). Gänzlich unwirksam zeigt sich das Sulfon **157**. Besonders auffällig an dieser Struktur ist die stark veränderte Geometrie der Verbindung im Vergleich zu beispielsweise den wirksamen Thioethern **156** und **158**. Die Phenylringe stehen im Falle des Sulfons annähernd in einem Winkel von 90° zueinander, während die anderen Strukturen eher propellerartig verdreht sind.^[153]

Das Benzophenon-Derivat **155** zeigt eine moderate Aktivität, die Toxizität ist im Vergleich zum Ether deutlich geringer ausgeprägt. Die neuroprotektiven Eigenschaften des Diphenylethers **15** und des Diphenylmethan-Derivats **17** liegen in einem ähnlichen Bereich. Die Thioether **156** und **158** zeigen bei 10 μ M eine volle Protektion der HT-22 Neuronen gegen die Schädigung mit Glutamat. Problematisch ist die hohe Toxizität der Verbindungen. Die beste Verbindung der Reihe lieferte der Austausch des Ethersauerstoffes gegen eine Aminogruppe. Die Substanz **154** zeigt bereits in einer Konzentration von 1 μ M eine deutliche Protektion gegenüber einer Schädigung durch Glutamat (**Abbildung 32**). Aminogruppen können prinzipiell als Wasserstoffbrücken-Donoren und -Akzeptoren

fungieren. Im Falle der Verbindung **154** tritt die Akzeptorfunktion völlig in den Hintergrund, da das freie Elektronenpaar des Stickstoffs in Resonanz mit den beiden benachbarten Aromaten steht und somit nicht für die Ausbildung von Wasserstoff-Brücken verfügbar ist. Der pK_s -Wert solcher Verbindungen liegt etwa bei 0.5 (berechnet mit *MarvinSketch* (ChemAxon)).

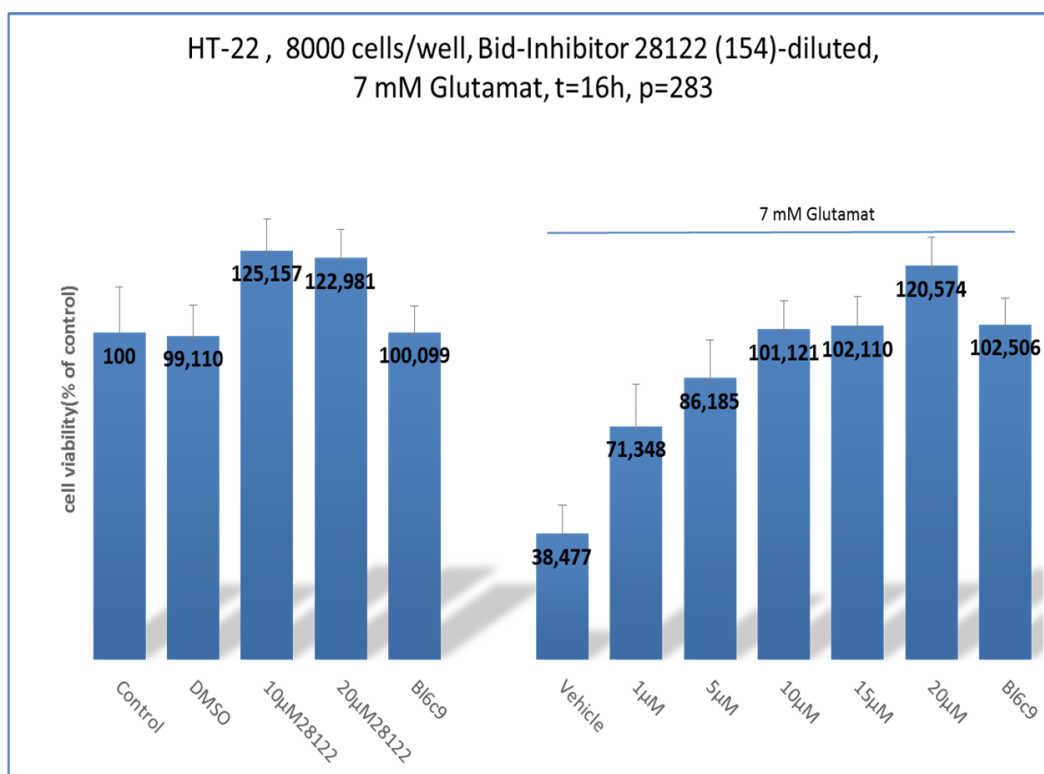


Abbildung 32: Das Amino-Derivat **154** zeigt bereits bei 1 µM eine signifikante Protektion der Neuronen. Die Verbindung ist im MTT-Assay nicht toxisch.

Die Verbindungen mit der höchsten neuroprotektiven Aktivität der Reihe sind das Amino-Derivat **154** und die Thioether **156** und **158**. Der Diphenylether **15**, das Diphenylmethan-Derivat **17** und das Benzophenon-Derivat **155** zeigen eine mäßige Protektion. Unwirksam ist das Sulfon **157**. Da das Sulfon **157** keine toxischen Effekte aufweist, kann an dieser Stelle allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass die fehlende Aktivität durch ein Unvermögen der Substanz zur Penetration in die Zellen bedingt ist. Sollten die neuroprotektiven Effekte dieser Substanzen jedoch Bid-vermittelt sein oder zumindest über eine gemeinsame intrazelluläre Zielstruktur, könnte man an dieser Stelle die Vermutung anstellen, dass eine zu starke Abweichung von der Geometrie eines Ethers oder Thioethers zu unwirksamen Verbindungen führt.

3.4.2 Substituenten an 4'-Position

In der Arbeit von SCHRADER wurde das 4'-fluorierte Derivat **159** vorgestellt (**Abbildung 32**). Im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung **15** war die Substanz **159** etwas schwächer wirksam, jedoch zeigte sich, dass eine Substitution an dieser Stelle toleriert wird.

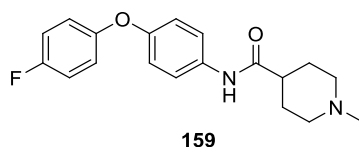
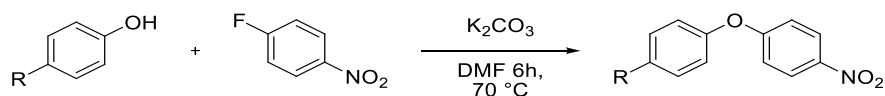


Abbildung 33: Ein von SCHRADER synthetisiertes Derivat von mit einem Fluorsubstituenten in der 4'-Position (**159**).^[142]

Entsprechend wurde versucht, eine möglichst umfassende Reihe an Substituenten in Bezug auf ihre elektronischen und sterischen Eigenschaften an der 4'-Position einzuführen.

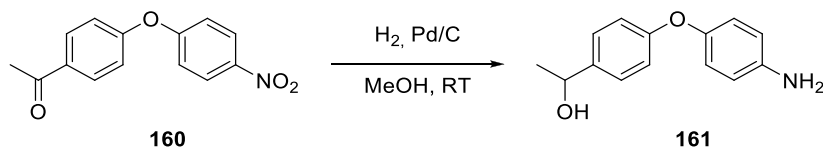
Einige Verbindungen der hier gezeigten Reihe wurden bereits zu Beginn der hier vorliegenden Arbeit als Zwischenstufen für die weitere Alkylierung im Rahmen der Untersuchung des Molekülteils C aus kommerziell erhältlichen Biarylethern dargestellt. Diese wurden im Rahmen der Untersuchung des Molekülteils A auch als freie Piperidinium-Hydrochloride im MTT-Assay getestet.

Zugriff auf weitere Derivate war durch die Synthese verschiedener Biarylether durch eine nukleophile Substitution am Aromaten möglich (**Schema 9**): Nach einer Patentvorschrift von ASTRA ZENECA wurden verschieden substituierte Phenole mit 1-Fluor-4-nitrobenzen umgesetzt.^[154] Die so erhaltenen Biarylether wurden anschließend entweder katalytisch hydriert oder mit $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zu den entsprechenden Anilin-Derivaten reduziert. Hierbei erwiesen sich einige Derivate als sehr oxidationsempfindlich, weshalb in diesen Fällen auf eine vollständige Aufreinigung der Verbindungen verzichtet werden musste. Dies stellte kein Problem dar, da als Nebenprodukte die entsprechenden Nitroverbindungen identifiziert werden konnten. Diese können unter den Bedingungen der folgenden Kupplungsreaktion nicht reagieren und konnten bei der chromatographischen Reinigung auf dieser Stufe vollständig entfernt werden.



Schema 9: Darstellung substituierte Biarylether mittels $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$.^[154]

Das Keton **160** konnte nicht in gleicher Weise wie die anderen Biarylether zur entsprechenden Zielverbindung umgesetzt werden. Bei der katalytischen Hydrierung der Nitrogruppe wurde ebenfalls der Carbonylkohlenstoff reduziert und so der sekundäre Alkohol **161** erhalten (**Schema 10**). Alternativ wäre hier wahrscheinlich eine Reduktion der Nitrogruppe mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ möglich gewesen, dies wurde jedoch nicht ausprobiert.



Schema 10: Bei der Reduktion der Nitrogruppe von Verbindung **160** durch katalytische Hydrierung entsteht auch der sekundäre Alkohol **161**.

Die Verbindung **161** wurde allerdings als interessant beurteilt und ebenfalls weiter zum Amid umgesetzt. Bei der Entschützung entstand durch Eliminierung von Wasser das Alken **162** als Nebenprodukt. Eine Trennung der beiden Substanzen war im Anschluss nicht mehr möglich (**Abbildung 34**).

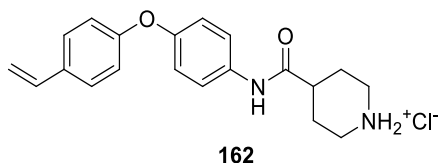
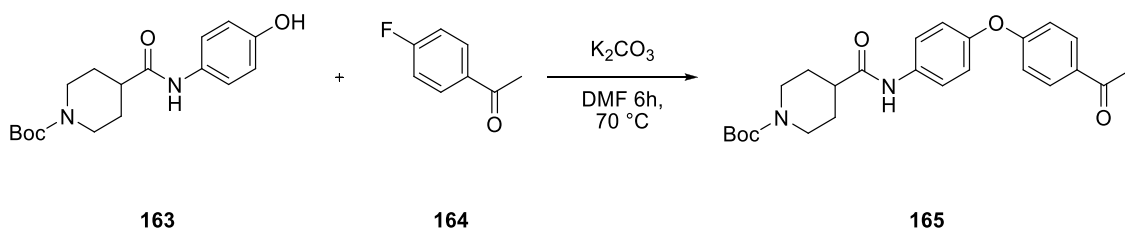


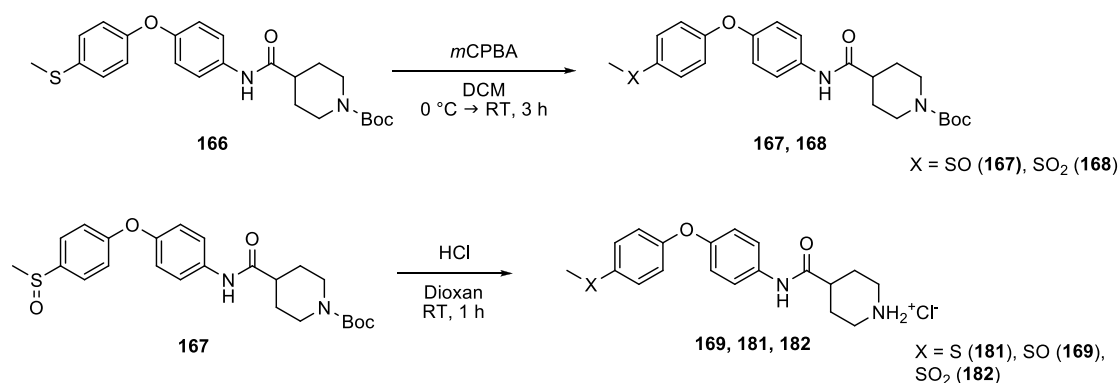
Abbildung 34: Das Alken **162** entstand als Nebenprodukt der Boc-Abspaltung durch Eliminierung von Wasser.

Um das gewünschte Derivat zu erhalten, wurde *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**) zunächst mit 4-Aminophenol zum Zwischenprodukt **163** umgesetzt. Die $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ mit 4-Fluoracetophenon (**164**) wurde erst im zweiten Schritt durchgeführt (**Schema 11**). Diese alternative Route war möglich, da die Ketogruppe des Acetophenons offensichtlich einen ausreichend starken $-\text{M}$ -Effekt aufweist und so den nukleophilen Angriff des Phenolats auf den Aromaten ermöglicht.



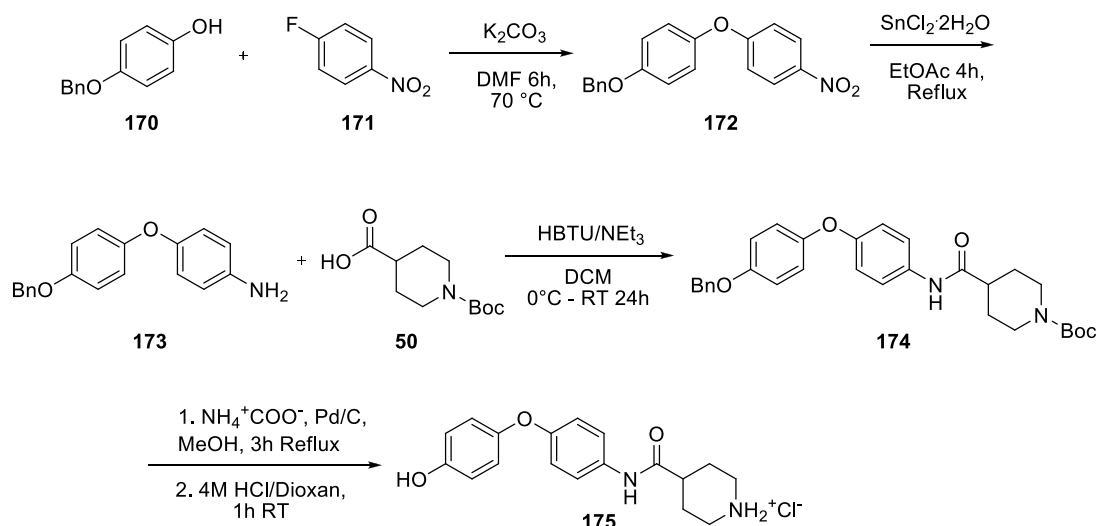
Schema 11: Alternative Synthese des Ketons **165**.

Auch in dieser Reihe gelang die Synthese des Sulfoxids nicht. Die Oxidation der Boc-geschützten Vorstufe **166** von 28284 (**181**) lieferte wiederum ein Produktgemisch aus Sulfoxid **167** und Sulfon **168**, das jedoch säulenchromatographisch gut aufzutrennen war. Die Entschützung mit 4 M HCl/Dioxan führte erneut zur Bildung eines Produktgemisches aus verschiedenen Oxidationsstufen (**Schema 12**). Eine Reinigung war ebenfalls nicht möglich. Da dieser Versuch zur Darstellung des entsprechenden Sulfoxids wieder an der Entschützung scheiterte, wird deutlich, dass zur Synthese dieser Derivate eine andere Schutzgruppe verwendet werden muss.



Schema 12: Nach der Entschützung der Zwischenstufe **167** wurde bei der Synthese des Sulfoxids **169** wieder ein Gemisch verschiedener Oxidationsstufen erhalten.

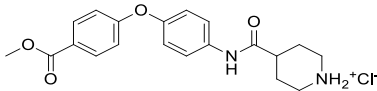
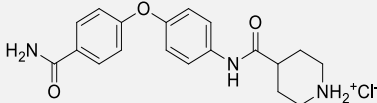
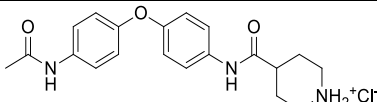
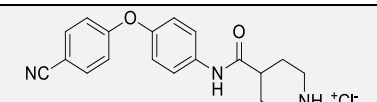
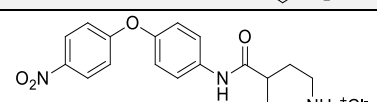
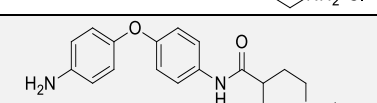
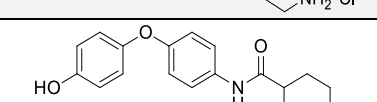
Die Darstellung des Phenols **175** wurde ausgehend von der benzylgeschützten Verbindung **170** mit 1-Fluor-4-nitrobenzol (**171**) durchgeführt, um hier zum einen eine Oxidation des Eduktes zu verhindern und zum anderen eine doppelte Substitution zu vermeiden. Die Reduktion der zunächst erhaltenen Nitroverbindung **172** erfolgte mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in EtOAc und lieferte das entsprechende Anilin **173**, während die Schutzgruppe erhalten blieb. Die Kupplung mit *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**) erfolgte mit HBTU als Kupplungsreagenz. Die Entschützung der Verbindung **174** erfolgte ohne die Charakterisierung der Zwischenstufe. Verbindung **174** wurde zunächst mit Ammoniumformiat und Palladium auf Kohle in MeOH zur Reaktion gebracht und so die Benzylschutzgruppe entfernt. Direkt im Anschluss erfolgte die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit 4 M HCl/Dioxan. Dieses Vorgehen erwies sich als sehr effizient und lieferte das Produkt **175** in einer Ausbeute von 98% (**Schema 13**).



Schema 13: Darstellung des Phenol-Derivats **175**.

Tabelle 15: Derivate von 24519 (**15**) mit verschiedenen Substituenten in der 4'-Position.

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
#24519 (15)		25 µM 86%	25 µM 86%	50 µM 40%	100 µM 6%
28069 (176)		25 µM 65%	25 µM 65%	25 µM 65%	100 µM 10%
28221 (177)		10 µM 55%	10 µM 55%	10 µM 55%	10 µM 60%
28025* (52)		25 µM 48%	50 µM 80%	50 µM 80%	100 µM 30%
28049* (178)		25 µM 95%	25 µM 95%	50 µM 18%	100 µM 5%
28182 (179)		10 µM >100%	10 µM >100%	25 µM 40%	100 µM 2%
28229 (180)		25 µM 95%	25 µM 95%	50 µM 85%	100 µM 18%
28284 (181)		10 µM 85%	10 µM 85%	25 µM 69%	100 µM 3%
28280 (182)		50 µM 40%	100 µM 63%	100 µM 63%	---
28339 (183)		---	---	---	10 µM 60%
28306 (184)		25 µM 40%	50 µM 43%	50 µM 43%	100 µM 31%

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
28285 (185)		10 μM 34%	50 μM 59%	50 μM 59%	100 μM 6%
28307 (186)		---	---	---	---
28213 (187)		---	---	---	100 μM 73%
28181 (188)		25 μM 78%	50 μM >100%	100 μM 90%	---
28038* (189)		10 μM 52%	25 μM >100%	100 μM 35%	100 μM 20%
28052* (190)		10 μM 82%	50 μM >100%	100 μM >100%	---
28348 (175)		25 μM 64%	100 μM >100%	100 μM >100%	---

Die Substituenten in der 4'-Position beeinflussen sowohl die Aktivität der Verbindungen, als auch deren toxischen Effekte. Die Ergebnisse der Aktivitäts-Bestimmung im MTT-Assay lassen verschiedene Trends erkennen (**Tabelle 15**).

Verbindungen mit vorrangig lipophilen Substituenten, wie die Alkyl-Derivate **176** und **177**, und auch Substanzen, die mit schwachen Akzeptoren substituiert sind, also der Ether **180**, der Thioether **181** und das Sulfon **182**, zeigen eine mäßige bis gute Aktivität. Bei fast allen ist die Toxizität sehr hoch. Hier ist zu beobachten, dass die Substanzen umso toxischer werden, je lipophiler die Substituenten sind. An dieser Stelle könnte ein Zusammenhang mit der Zellgängigkeit bestehen. In diese Gruppe kann man auch die chlorierte Verbindung **178** und das Trifluormethyl-Derivat **179** mit einrechnen. Letztgenannte Verbindung zeigte in einer Konzentration von 10 μ M bereits eine volle Protektion gegen die Schädigung durch Glutamat, bei 25 μ M jedoch schon eine erhebliche Toxizität. Eine Messung der neuroprotektiven Aktivität der Substanz in niedrigeren Konzentrationen zeigt, dass die volle Protektion der Neuronen bereits bei 5 μ M erreicht wird. Bei 20 μ M sind in der Messung noch keine toxischen Effekte signifikant.

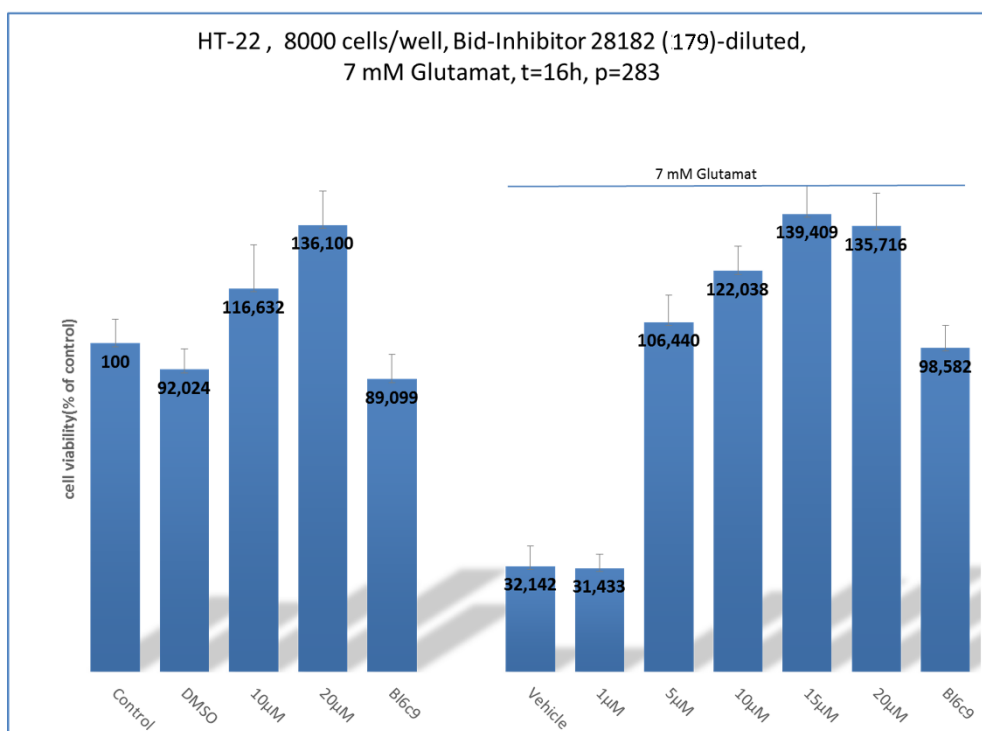


Abbildung 35: Bestimmung der neuroprotektiven Aktivität des Trifluormethyl-Derivats **179**. Bereits bei 5 µM wird eine volle Protektion der Neuronen im MTT-Assay erreicht, bei höheren Konzentrationen als 25 µM zeigt die Substanz toxische Effekte.

Substanzen wie das Amino-Derivat **190** und das Phenol **175** tragen als Substituenten funktionelle Gruppen, die Wasserstoffbrücken-Donoren und -Akzeptoren sind. Ihre Aktivität ist deutlich ausgeprägt, das Amino-Derivat **190** ist noch aktiver als das Phenol **175**. Im Gegensatz zum Phenol **175** kann die Aminogruppe über zwei polarisierte NH-Bindungen als Wasserstoffbrücken-Donor fungieren. Positiv ist die deutlich geringere Toxizität der Verbindungen im MTT-Assay zu bewerten. Die Nitroverbindung **189**, das Nitril **188**, das Keton **184** und der Ester **185** tragen Substituenten, die als reine Wasserstoffbrücken-Akzeptoren fungieren können. Die Geometrie dieser Gruppen ist stark unterschiedlich. Während die Nitroverbindung **189** und das Nitril **188** eine sehr hohe Aktivität zeigen, sind das Keton **184** und der Ester **185** nur mäßig wirksam.

Keine Aktivität zeigen die beiden Carbonsäureamide **186** und **187** und das Sulfonamid **183**. Alle drei Strukturen wären theoretisch in der Lage, gleichzeitig als Wasserstoffbrücken-Donor und Akzeptor zu fungieren.

Um hier eine Antwort geben zu können, ob die unterschiedliche Aktivität der Verbindungen mit polaren Substituenten auf der Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen ei-

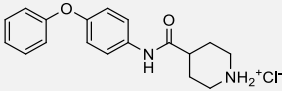
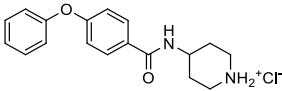
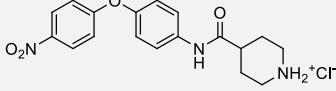
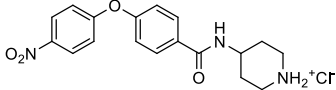
nem Protein und den Liganden beruht, müsste eine Struktur des entsprechenden Komplexes bekannt sein. Für die Ausbildung von Wasserstoffbrücken spielt die korrekte Positionierung von Donor und Akzeptor eine zentrale Rolle, insofern unterscheiden sich die hier verwendeten Gruppen deutlich, in welche Richtung eine Ausbildung von Wasserstoffbrücken möglich ist. Ohne eine Kenntnis der Zielstruktur sind hier jedoch nur Spekulationen möglich.

Eine Modifikation des Molekülteils A durch die Einführung eines Substituenten in der 4'-Position zeigt in vielen Fällen eine positive Beeinflussung der Aktivität. Problematisch bleibt weiterhin die hohe Toxizität der Mehrzahl der hier gezeigten Verbindungen. Diese könnte sich aber durch eine adäquate Substitution des Piperidin-Stickstoffs noch kompensieren lassen. Um hier abschließende Struktur-Wirkungs-Beziehungen etablieren zu können, wäre hier ebenfalls eine strukturelle Information über den Bindungsmodus der Liganden notwendig. In dieser Reihe gibt es nur eine Substanz, die weder eine protektive Wirkung noch einen toxischen Effekt zeigt. Es handelt sich um das primäre Carbonsäureamid **186**. Hier besteht wieder die Möglichkeit, dass die ausbleibende Wirkung dadurch bedingt ist, dass die Substanz nicht in der Lage ist, in die Zellen einzudringen.

3.5 Verknüpfung der Molekülteile A und B

Zuvor wurde ein Analogon der Struktur 24519 (**15**) aus 4-Phenoxybenzoesäure und 4-Aminopiperidin synthetisiert, das ebenfalls neuroprotektive Aktivität im MTT-Assay aufwies.^[142] Das Nitro-Derivat 28215 (**192**) wurde zur Bestätigung dieses Phänomens dargestellt und getestet (**Tabelle 16**). Das gute Ergebnis der Substanz im MTT-Assay bestätigt die Annahme, dass eine Umkehrung des Strukturelements möglich ist. Diese Abwandlung der Struktur ist von synthetischer Seite aus betrachtet interessant: Eine Synthese der entsprechenden Biaryl-Verbindungen durch eine nukleophile Substitution am Aromaten sollte ausgehend von 4-Fluorbenzoesäure weiterhin möglich sein, da auch eine Carbonsäure über einen starken elektronenziehenden Einfluss verfügt. Der Vorteil wäre, dass im Gegensatz zur Verwendung von 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**) die Säurefunktion des entsprechenden Diphenylethers direkt für eine Verknüpfung mit einem Amin zur Verfügung stehen würde. Bei den entsprechenden Nitroverbindungen war vor der Synthese der Amide stets eine Reduktion der Nitrogruppe zum Amin nötig.

Tabelle 16: Evaluation der Richtung der Amidbindung.

Interne Nummer	Strukturformel	Protektion ab	Maximale Protektion	Protektion bis	Toxizität
#24519 (15)		25 µM 86%	25 µM 86%	50 µM 40%	100 µM 6%
#24543 (191)		50 µM 33%	100 µM 55%	100 µM 55%	100 µM 68%
28038 (189)		10 µM 52%	25 µM >100%	100 µM 35%	100 µM 20%
28215 (192)		10 µM 58%	25 µM >100%	100 µM 53%	100 µM 52%

4 Zusammenfassung und Ausblick

Ein Übermaß an Apoptose ist die grundlegende Ursache für die Entstehung verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen.^[2] Das Protein Bid gehört der Familie der Bcl-2 Proteine an, die auf der Ebene der Mitochondrien eine zentrale regulatorische Funktion in der Apoptosekaskade einnehmen. Bid ist ein pro-apoptotisches Mitglied der Familie, das durch eine Spaltung durch verschiedene Proteasen in seine aktive Form überführt werden kann und infolgedessen eine zentrale Rolle bei der Permeabilisierung der äußeren Mitochondrien-Membran einnimmt.^[64] Da das Protein am Verknüpfungspunkt verschiedener auslösender Wege des programmierten Zelltods steht und seine Aktivität maßgeblich an der Einleitung eines irreversiblen Vorgangs beteiligt ist, ist eine selektive Hemmung des Proteins für eine kausale Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen interessant.^[6]

Mittels eines NMR-basierten Ansatzes gelang es der Gruppe von PELLECCIA durch die Verknüpfung von Fragmenten einen ersten Inhibitor für das Protein zu synthetisieren. Die Verbindung BI-6C9 (**5**) zeigt eine hohe neuroprotektive Aktivität *in vitro*, versagte jedoch im Mausmodell (**Abbildung 36**).^[95] [139]

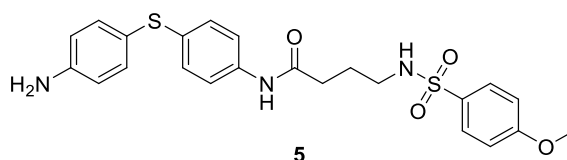


Abbildung 36: Struktur des Bid-Inhibitors BI-6C9 (**5**).^[95]

Erste Arbeiten an der Substanz im Arbeitskreis SCHLITZER beschäftigten sich mit Strukturanaloga der oben gezeigten Verbindung. Dabei wurden Strukturelemente des bekannten Bid-Inhibitors in der Annahme ersetzt, dass die Verbindungen weiterhin an dieses Target binden. Ein gleichzeitiger Austausch von drei Strukturelementen mündete in einer Reihe von Verbindungen, die sich als unwirksam erwiesen. Ein Beispiel ist Verbindung **10** (**Abbildung 36**).^[142]

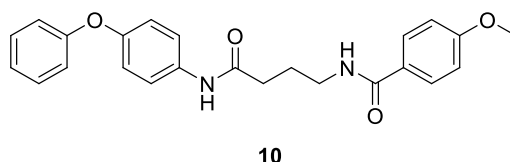


Abbildung 37: Struktur des unwirksamen BI-6C9-Analogons **10**.^[142]

Im Rahmen dieser Arbeit wurden erneut die verschiedenen Strukturelemente des Bid-Inhibitors BI-6C9 (**5**) untersucht. Alle drei bei der Synthese von Verbindung **10** modifizierten Elemente tragen zur Wirksamkeit der Verbindung bei. Austauschbar wäre der Thioether, wenn an der 4'-Position ein Substituent vorhanden ist, der die neuroprotektive Aktivität erhöht. Eine Optimierung der Substanz ist durch den Austausch des Substituenten am aromatischen Sulfonamid möglich. Bisher untersucht wurde der Ersatz der Methoxygruppe durch einen Methylsubstituenten und eine Nitrogruppe. Die Nitrogruppe steigert die Aktivität der Substanzen im MTT-Assay und liefert in Verbindung mit einer Nitrogruppe am Biaryl-Motiv mit Verbindung **46** das potenteste Derivat der Reihe. Die Substanz erreicht bei einer Konzentration von 5 μ M eine volle Protektion der HT-22 Neuronen ohne toxische Effekte. Ähnlich gut ist das Sauerstoffanalogon **44**.

Im nächsten Schritt wäre eine weitere Annäherung an BI-6C9 (**5**) sinnvoll. Diese Modifikation macht eine aufwändigere Synthesestrategie erforderlich, um die Darstellung des Derivates mit einer Aminofunktion in der 4'-Position und gleichzeitig einer Nitrogruppe als Substituent am aromatischen Sulfonamid zu ermöglichen (**193**).

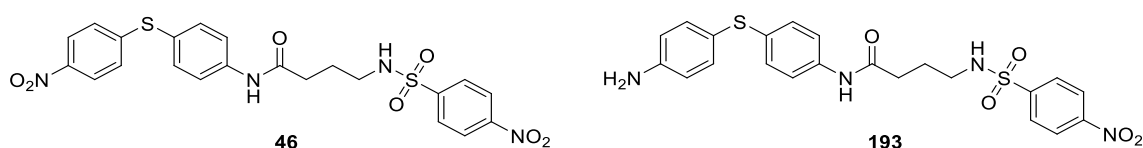


Abbildung 38: Die protektive Verbindung **46** und die möglicherweise noch potentere Substanz **193**.

SCHRADER synthetisierte in seiner Arbeit eine Reihe neuer Verbindungen von deutlich geringerer Größe als die Ausgangssubstanz BI-6C9 (**5**), unter anderem Amide des 4-Phenoxyanilins (**11**). Die Verbindung 24519 (**15**) aus 4-Phenoxyanilin (**11**) und Piperidin-4-carbonsäure zeigte eine signifikante Protektion von HT-22 Neuronen im MTT-Assay und auch in zwei weiteren *in vitro*-Testsystemen für Bid-vermittelten Zelltod. Erste synthetische Modifikationen dieser Struktur wurden durch die Einführung von Alkyl- und Acylsubstituenten am Piperidin-Stickstoff vorgenommen.^[142]

Die Testung der Substanzen wurde in einem zellbasierten Assay durchgeführt. Das verwendete Modellsystem für den Bid-vermittelten Zelltod sind HT-22 Neuronen, als Endpunkt der Messung wird die Viabilität der Zellen durch die Zugabe des MTT-Reagenz bestimmt. Bisher ist dieser phänotypische Assay die einzige Möglichkeit zur Testung der Substanzen. Erste Versuche zur Etablierung eines alternativen, direkten Bindungsassays (ITC, SPR) waren noch nicht erfolgreich. Bisher konnte weder eine Bindung der Substanz **24519 (15)** an das Bid-Protein bestätigt, noch ausgeschlossen werden.^[145] Eine große Schwierigkeit für das Design eines solchen Assays ist das komplexe Zusammenspiel des Bid-Proteins mit anderen Proteinen und der mitochondrialen Membran bei der Auslösung des programmierten Zelltods. Ein phänotypischer Assay kann zwar eine Auskunft über eine neuroprotektive Aktivität der Verbindungen geben, aber keine Information bezüglich des Bindungsmodus von Substanzen an ein klar definiertes Target. Derzeit wird im Arbeitskreis CULMSEE eine Kristallisation der Verbindungen mit dem Bid-Protein versucht, als Ligand wird das hoch protektive Derivat der Tranexamsäure **104** verwendet.^[155] Eine Testung der Substanzen in der Gruppe von ANDREWS in einem Liposomen-Assay, anhand dessen ein Eingriff in die Interaktion von Bid und Bax untersucht werden kann, ist in Planung. Der Assay beruht auf der Freisetzung eines Fluoreszenzfarbstoffs aus Liposomen in der Gegenwart von tBid und Bax, dies kann durch entsprechende Inhibitoren der Proteine unterdrückt werden. Diese Methode ist allerdings immer noch indirekt.^[81] Ein Ganz-Zell-Assay liefert eine Aussage über das Erreichen des erwünschten Effekts, toxische Einflüsse der Substanz auf die Zellen und beantwortet die Frage, ob die Substanz in der Lage ist, überhaupt in die Zellen zu gelangen. Er gibt jedoch keine Auskunft über genaue Mechanismen. Aus diesem Grund sollte weiter versucht werden, zu validieren, ob die neuroprotektive Aktivität der Verbindungen auf eine Hemmung des Bid-Proteins beruht und den Bindungsmodus aufzuklären, um ein rationales Design von wirksamen Verbindungen zur Hemmung des programmierten Zelltods zu ermöglichen.

Zur Etablierung von ersten Struktur-Wirkungs-Beziehungen in Bezug auf die neuroprotektive Aktivität der Substanzen, wurde im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit das Molekül **24519 (15)** in drei Bereiche unterteilt, die nach und nach weiter untersucht werden sollten (**Abbildung 39**).

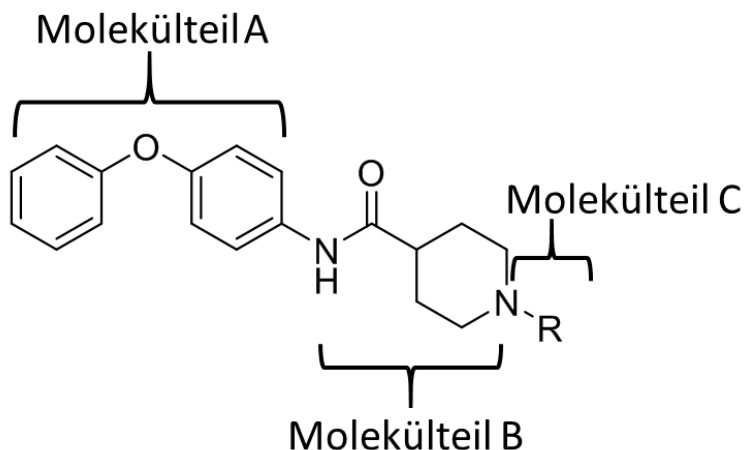


Abbildung 39: Unterteilung der Ausgangsverbindung 24519 (**15**).

Zunächst wurde weiter an der Evaluation verschiedener Substituenten am Piperidin-Stickstoff gearbeitet (Molekülteil C), zum Teil auch schon in Verbindung mit einer Modifikation des Molekülteils A durch die Einführung von Substituenten an der 4'-Position. Die Einführung von Alkylsubstituenten lieferte sowohl protektive, als auch inaktive Verbindungen. Kleine, hydrophile Reste zeigten sich vorteilhaft in Bezug auf eine Steigerung der Aktivität. Eine nukleophile Substitution am Piperidin-Stickstoff unter Verwendung substituierter Benzylbromide lieferte wirksame und wenig toxische Derivate, jedoch nur in Kombination mit Varianten des Molekülteils A. Allgemein zeigte sich bereits in dieser Reihe, dass der Molekülteil A einen großen Einfluss auf die Aktivität der Verbindungen ausübt. Substanzen mit verbesserten neuroprotektiven Eigenschaften konnten beispielsweise durch die Verwendung von 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**) und 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**20**) dargestellt werden. Ein Beispiel ist Verbindung **68** (**Abbildung 40**).

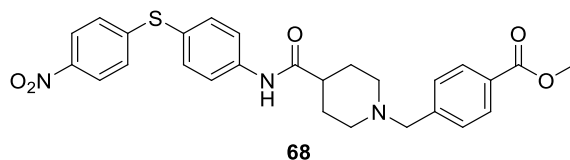


Abbildung 40: Verbindung **68** zeigt bei 10 μM eine signifikante Protektion der Neuronen und ist nicht toxisch.

Die Acylierung des Piperidin-Stickstoffs lieferte in den meisten Fällen unwirksame Substanzen. Nur hydrophobe, sterisch anspruchsvolle Reste oder Reste, die in der Seitenkette über eine Wasserstoffbrücken-Donor Funktion verfügen, wurden toleriert. Dies ist im

Fälle des Pivalinsäure-Derivats **80** und des β -Alanin-Derivats **90** verwirklicht. Diese Gruppen können für weitere Synthesen beibehalten werden (**Abbildung 41**).

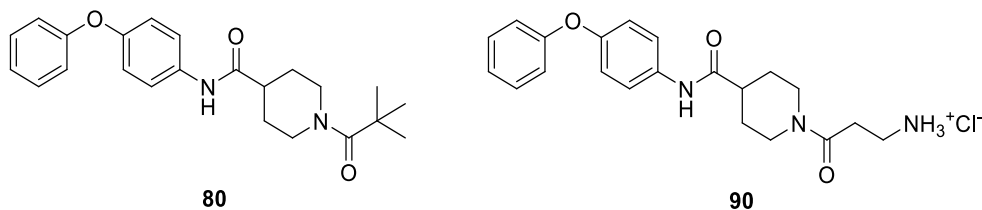


Abbildung 41: Verbindung **80** zeigt eine signifikante Protektion ab 25 μ M, das β -Alanin-Derivat **90** bereits bei 1 μ M. Beide Verbindungen sind nur leicht toxisch.

Priorität sollte eine weitere Untersuchung von Derivaten mit Wasserstoffbrücken-Donoren haben. Durch die Veränderung der Kettenlänge, also des Abstands zwischen der Carbonylgruppe und dem terminalen basischen Stickstoff, und Verwendung anderer Aminosäuren kann hier eine weitere Evaluation von Struktur-Wirkungs-Beziehungen in Bezug auf die neuroprotektive Potenz und Versuche zur weiteren Optimierung des Moleküls C begonnen werden. Für diese Untersuchung sind sowohl kleinere, polare Aminosäuren, wie Serin, Cystein oder Threonin, interessant, als auch Aminosäuren mit aromatischen Seitenketten.

Es zeigte sich, dass die Toxizität der Liganden vor allem mit der Struktur des Moleküls B korreliert. Durch Variation in diesem Segment wurden mehrere Reihen an Verbindungen erhalten. Derivate, in denen die Piperidin-4-carbonsäure gegen die rigide und unpolare 1-Methylcyclohexancarbonsäure ausgetauscht wurde, zeigten eine reduzierte Toxizität jedoch auch eine verringerte Wirkung. Ein Austausch der Piperidin-4-carbonsäure gegen Tranexamsäure führte zu einer Reihe hochwirksamer Derivate. Die Verbindungen sind sehr protektiv aber noch deutlich toxischer als die entsprechenden Derivate der Piperidin-4-carbonsäure. Erste Modifikationen der exozyklischen Aminogruppe zur Verringerung der Toxizität lieferten inaktive Derivate. Aus dieser Reihe sticht besonders der mit einer Nitrogruppe substituierte Thioether **104** hervor (**Abbildung 42**). Die Verbindung zeigt in einer Konzentration von 1 μ M bereits eine signifikante Protektion der Neuronen, bei 5 μ M bleibt die Viabilität der mit Glutamat geschädigten Neuronen auf dem Niveau der ungeschädigten Kontrolle. Damit besitzt die Substanz im MTT-Assay eine vergleichbare Potenz wie der Bid-Inhibitor BI-6C9 (**5**). Darüber hinaus ist die Verbindung wasserlöslich. Derzeit werden im Arbeitskreis CULMSEE erste Versuche zu einer Kristallisation der Substanz mit dem Bid-Protein durchgeführt.^[155]

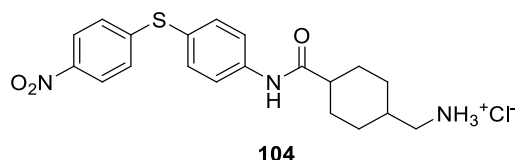


Abbildung 42: Das protektive, aber stark toxische Derivat **104**.

Zusätzlich wurde noch einmal stärker von der Struktur der Substanz 24519 (**15**) abgewichen, indem verschiedene Säuren direkt mit 4-Phenoxyanilin (**11**) zu Amiden verknüpft wurden. In den meisten Fällen wurden schwach wirksame oder unwirksame Verbindungen generiert. Einige protektive Derivate entstanden aus der Idee, antioxidative Substanzen mit dem neuroprotektiven Fragment 4-Phenoxyanilin (**11**) zu verknüpfen. Amide aus 4-Phenoxyanilin (**11**) und Liponsäure (**119**), Sinapinsäure (**123**) und wasserlöslichem Vitamin E (**121**) wurden synthetisiert (**117**, **120**, **122**). Alle Verbindungen zeigen eine gute Protektion der HT-22 Neuronen im MTT-Assay (**Abbildung 43**), die Amide sind deutlich wirksamer als die zur Synthese verwendeten Antioxidantien alleine. Es ist nicht davon auszugehen, dass die Substanzen ein falsch positives Assay-Ergebnis liefern, da in einer Untersuchung in einem zellfreien System kein Einfluss auf das MTT-Reagenz feststellbar war.

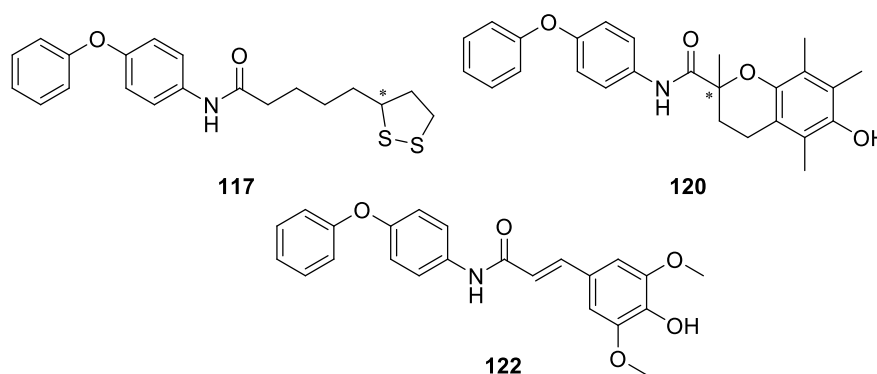


Abbildung 43: Strukturen verschiedener neuroprotektiver Derivate von Antioxidantien (**117**, **120**, **122**).

Das beste Derivat der Reihe ist das Sinapinsäure-Derivat **122**. Bei 1 μM zeigt die Substanz noch keine signifikante Protektion, bei 5 μM wird jedoch schon eine volle Protektion der HT-22 Neuronen erreicht. Die Substanz zeigt damit eine ähnliche neuroprotektive Aktivität wie der Bid-Inhibitor BI-6C9 (**5**). Toxische Effekte treten erst bei höheren Konzentrationen in Erscheinung (bei 100 μM Absenkung der Viabilität auf 41%). Wodurch die Aktivität der Verbindungen mechanistisch erreicht wird, ist bisher nicht bekannt.

Eine weitere Reihe von Verbindungen basiert auf dem Bernsteinsäure-Derivat **125**. Der Methylester war im MTT-Assay wirksam, die Toxizität gering.^[142] Es wurde zum einen der Einfluss des Abstands zwischen den beiden Carbonylgruppen evaluiert, zum anderen Varianten des Molekülteils A eingeführt, die in vorangegangenen Synthesen eine Steigerung der Aktivität der Substanzen herbeigeführt hatten. Es zeigte sich, dass die Ausgangsverbindung die optimale Kettenlänge aufweist. Eine moderate Steigerung der Aktivität konnte durch die Verwendung des mit einer Nitrogruppe am Aromaten substituierten Ethers bzw. Thioethers erreicht werden. Ein Beispiel ist Verbindung **134**. Dieser Effekt ist in dieser Reihe jedoch deutlich schwächer ausgeprägt als beispielsweise bei den am Piperidin-Stickstoff alkylierten Verbindungen. Als weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Aktivität der Substanz **125** wäre eine Darstellung von anderen Estern interessant. Möglicherweise handelt es sich bei Verbindung **125** um ein Prodrug. Eine Variation des Diphenyl-Strukturelements aus den weiter unten gezeigten Bestsubstanzen wäre ebenfalls interessant (**Abbildung 44**).

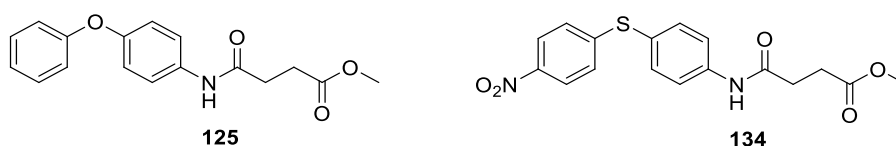


Abbildung 44: Die Bernsteinsäure-Derivate **125** und **134**. Der Abstand von zwei Methylenheiten zwischen den Carbonylgruppen stellte sich als optimal dar.^[142]

Im letzten Schritt wurde auch der Molekülteil A in den Fokus genommen. Hier wurde zunächst die Verbrückung der beiden Aromaten untersucht. Der Austausch des Ethersauerstoffs gegen ein Schwefelatom und eine Aminogruppe lieferte die Derivate **154** und **156** mit einer deutlich erhöhten Aktivität im Vergleich zu Verbindung 24519 (**15**). Der Thioether **156** zeigt bei 10 µM eine volle Protektion der Neuronen gegen Schädigung durch Glutamat, ist jedoch selbst sehr toxisch. Das Derivat des *N*-Phenyl-*p*-phenylendiamins **154** zeigt in einer Konzentration von 1 µM bereits eine signifikante Protektion der Neuronen im MTT-Assay und erreicht bei 10 µM eine volle Protektion. Die Substanz ist nicht toxisch (**Abbildung 45**).

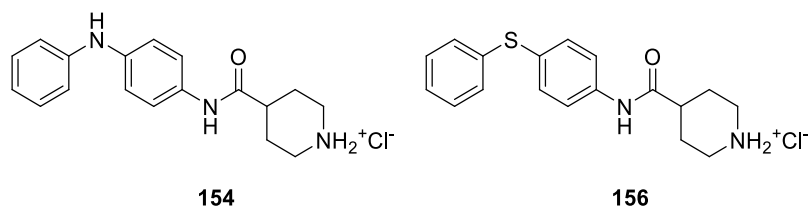


Abbildung 45: Die beiden besten Varianten für den Austausch der Verbrückung zwischen den Aromaten.

Die Einführung eines Substituenten in der 4'-Position wurde als nächstes untersucht. Hier zeigten sich verschiedene Gruppen als vorteilhaft. Die Substanzen mit dem besten Aktivitätsprofil waren mit einer Nitrogruppe (**189**), einem primären aromatischen Amin (**190**), einem Trifluormethylrest (**179**) oder einer Cyanogruppe (**188**) substituiert. Das Nitril **188** zeigt nur eine geringe Toxizität, das Amino-Derivat **190** zeigte im MTT-Assay keine toxischen Effekte (**Abbildung 46**).

Allgemein zeigt sich, dass Modifikationen des Molekülteils A den größten Einfluss auf die Aktivität der Moleküle haben.

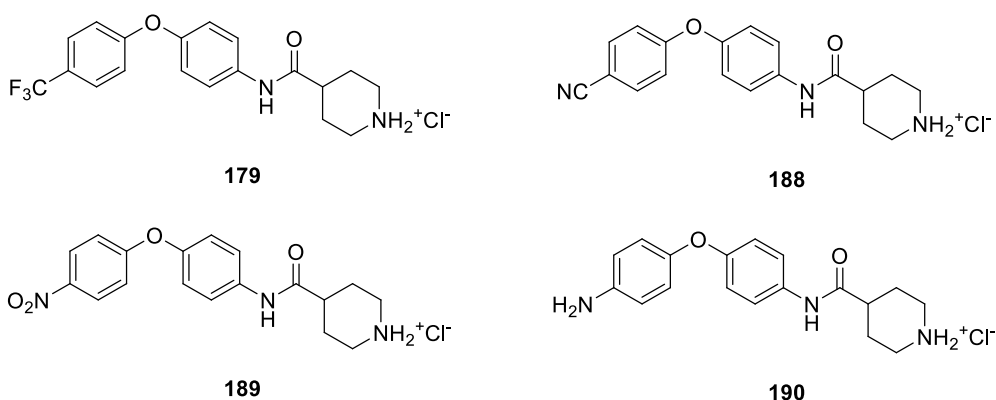


Abbildung 46: Alle gezeigten Strukturen zeigen eine deutliche Protektion der Neuronen, problematisch ist vor allem die Toxizität der Verbindung **179**.

Nachdem eine relativ breit angelegte Untersuchung durch eine Variation der verschiedenen Molekülteile durchgeführt und die Ergebnisse interpretiert wurden, können im nächsten Schritt die besten Strukturelemente aus den verschiedenen Reihen kombiniert werden. Erste Kombinationen zeigen, dass ein gleichzeitiger Austausch von mehreren Strukturelementen zu einer signifikanten Steigerung der Aktivität führen könnte. An dieser Stelle sind alle Derivate des 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilins (**20**) zu nennen. Hier liegt bereits

eine veränderte Verbrückung der Aromaten in Kombination mit einem Substituenten in der 4'-Position vor.

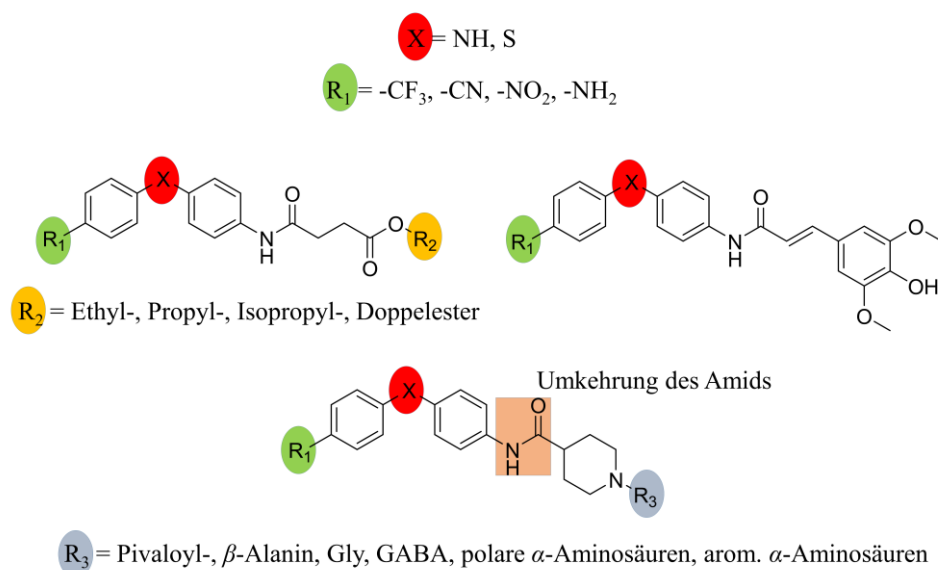


Abbildung 47: Die drei besten Grundstrukturen der vorliegenden Arbeit. Markiert sind die Strukturelemente, die im Rahmen weiterer präparativer Arbeiten modifiziert werden können.

Die hier vorliegende Arbeit zeigt drei Grundgerüste für Moleküle, die für eine weitere Entwicklung neuroprotektiver Substanzen genutzt werden können. An allen drei Strukturen können die Verbrückung zwischen den Aromaten und der Substituent in der 4'-Position der Biarylstruktur variiert und alle möglichen Kombinationen getestet werden. Als beste Variante für die Verbrückung gingen eine Aminogruppe und ein Thioether hervor. Eine Trifluormethyl-, Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe kommen als Substituenten für die 4'-Position in Frage. Es konnte bestätigt werden, dass Derivate der Bernsteinsäure in Kombination mit verschiedenen Diphenyl-Strukturen eine gute neuroprotektive Aktivität aufweisen. Neben der Variation im Molekülteil A kann bei dieser Verbindungsklasse die Esterfunktion weiter untersucht werden, auch in Hinblick auf eine Prodrug-Strategie. Das Derivat der Sinapinsäure zeigte eine hohe neuroprotektive Aktivität im MTT-Assay. Auch diese Struktur könnte von einer Variation der Verbrückung und des 4'-Substituenten profitieren. Die Ausgangssubstanz 24519 (**15**) bietet vier Stellen, an denen Modifikationen möglich sind. Hier gilt es ebenfalls, Kombinationen der besten Substituenten mit der besten Verbrückung darzustellen. Für eine Substitution am Piperidin-Stickstoff kön-

nen Acylreste mit Wasserstoffbrücken-Donoren verwendet werden. Aminosäuren erscheinen hierfür besonders geeignet. Zusätzlich kann die Amidbindung, welche die Molekülteile A und B verknüpft umgekehrt werden.

Alle drei Verbindungsklassen können also noch umfassend modifiziert um Kandidaten für eine Entwicklung von Wirkstoffen gegen den neuronalen Zelltod bereit zu stellen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Vorbemerkungen

Alle verwendeten **Chemikalien** wurden bei den Firmen *ABCR*, *Acros*, *Alfa Aesar*, *Carbo-lution chemicals*, *Carl Roth GmbH*, *Matrix scientific* oder *Sigma-Aldrich* kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung verwendet.

Literaturbekannte Vorstufen sind mit einem \diamond gekennzeichnet.

Lösungsmittel wurden entweder in p.a. Qualität erworben und direkt verwendet oder vor Gebrauch durch Destillation von höher siedenden Verunreinigungen befreit. Absolutierte Lösungsmittel zur Verwendung bei feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden ebenfalls bei den oben genannten Firmen kommerziell erworben und direkt verwendet.

Alle **feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen** wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Zugabe von Reagenzien erfolgte über Septen mittels Spritzen oder im Argongegenstrom.

Dünnschichtchromatographie wurde auf kieselgelbeschichteten Aluminiumfolien vom Typ Alugram SIL G/UV254 der Firma *Macherey und Nagel* durchgeführt. Die Detektion der Substanzen erfolgte mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) über Fluoreszenzlöschung.

Säulenchromatographische Aufreinigung (SC) der Substanzen wurde nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie mit Kieselgel der Firma *Macherey und Nagel* (Korngröße $40 - 63 \mu\text{m}$) bei schwachem Überdruck durchgeführt.

Angaben zur Ausbeute beziehen sich auf die per Säulenchromatographie oder Umkristallisation gereinigten Produkte.

Schmelzpunkte wurden mit einer MEL-TEMP-II-Schmelzpunktapparatur der Firma *Barnstead Thermolyne Corporation* gemessen und sind unkorrigiert.

NMR-Spektren wurden mit den Geräten *Jeol* ECA-500 ($\nu = 500$ MHz für ^1H bzw. $\nu = 125$ MHz für ^{13}C), *Jeol* ECX-400 ($\nu = 400$ MHz für ^1H bzw. $\nu = 100$ MHz für ^{13}C) in der NMR-Serviceabteilung des Fachbereichs Pharmazie der Philipps-Universität Marburg aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan (= 0 ppm) angegeben. Als interne Standards zur Auswertung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden die Signale der undeuterten Lösungsmittelanteile verwendet:

Lösungsmittel	^1H	^{13}C
CDCl_3	7.26 ppm	77.16 ppm
DMSO-d_6	2.50 ppm	39.52 ppm
CD_3OD	3.31 ppm	49.00 ppm
Aceton-d_6	2.05 ppm	29.84 ppm; 206.26 ppm

Die Signalmultiplizitäten der Spektren wurden folgendermaßen abgekürzt:

s: Singulett

d: Dublett

dd: Dublett vom Dublett

t: Triplet

q: Quartett

quin: Quintett

m: Multiplett

m_c : zentriertes Multiplett

bs: breites Signal

Die Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm *Delta NMR Processing and Control Software* für Windows v5.0 der Firma *Jeol USA Inc.*

Massenspektren wurden in der Abteilung für Massenspektrometrie des Fachbereichs Pharmazie der Philipps-Universität Marburg aufgenommen. Alle Proben wurden in Methanol gelöst. Die Messung erfolgte entweder mittels Elektronenstoß-Ionisation (EI-MS-Spektren) auf einem *Varian MAT CH7a* und *S.I.S VG 7070* bei einer Anregungsenergie von 70 eV oder mittels Elektronenspray-Ionisation (ESI-MS-Spektren) in einem doppel-fokussierenden Sektorfeld-Massenspektrometer vom Typ VG-AutoSpec von *Micromass* und die Quadrupol-Ionenfallen Massenspektrometer Q-trap 2000 von *Applied Biosystems* und EP 10 von *MS Vision*.

Die detektierten Ionenmassen sind als Masse/Ladungs-Verhältnis (m/z) in u angegeben, die Angabe der Signalintensitäten erfolgt in Prozent bezogen auf das intensivste Signal. Die angegebenen Werte sind auf ganze Zahlen.

Für hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden die für ein Molekül berechneten und detektierten Ionenmassen auf ganze Zahlen gerundet und mit der entsprechenden Summenformel angegeben.

Infrarotspektren wurden am ATR-FT-IR-Spektrometer Alpha-P der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Verbindungen wurden als Reinsubstanzen gemessen. Für Signale charakteristischer Absorptionsmaxima wurden die entsprechenden Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Amplitudenhöhe der einzelnen Signale wurde durch folgende Abkürzungen charakterisiert: (vs) sehr hohe Amplitude, (s) hohe Amplitude, (m) mittlere Amplitude, (w) niedrige Amplitude.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften:

AAV 1: Darstellung von Carbonsäureamiden mittels Kupplungsreagenzien

AAV 1a: Kupplung mit EDC/HOBt

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung oder Suspension des entsprechenden Amins (1.0 eq), der entsprechenden Carbonsäure (1.0 eq) und Triethylamin (1.0 oder 2.0 eq) in DCM wurde mit EDC·HCl (1.5 eq) und HOBt (1.5 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1 M HCl-Lösung, dreimal mit 1 M NaOH-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der entstandene Feststoff wurde mit MTBE/Pentan 1:1 gewaschen und abfiltriert.

AAV 1b: Kupplung mit EDC/HOBt (Derivate mit basischem Stickstoff)

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung oder Suspension des entsprechenden Amins (1.0 eq), der entsprechenden Carbonsäure (1.0 eq) und Triethylamin (1.0 oder 2.0 eq) in DCM wurde mit EDC·HCl (1.5 eq) und HOBt (1.5 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1 M NaOH-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde per SC an Kieselgel in einem geeigneten Fließmittel gereinigt.

AAV 1c: Kupplung mit HATU

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung oder Suspension des entsprechenden Amins (1.0 eq), der entsprechenden Carbonsäure (1.0 eq) und Triethylamin (2.0 eq) in DCM wurde mit HATU (1.2 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1 M HCl-Lsg, dreimal mit 1 M NaOH-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde per SC an Kieselgel in einem geeigneten Fließmittel gereinigt.

AAV 1d: Kupplung mit HBTU

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung oder Suspension des entsprechenden Amins (1.0 eq), der entsprechenden Carbonsäure (1.0 eq) und Triethylamin (2.0 eq) in DCM wurde mit HBTU (1.2 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1 M HCl-Lsg, dreimal mit 1 M NaOH-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde per SC an Kieselgel in einem geeigneten Fließmittel gereinigt.

AAV 2: Abspaltung von Boc-Schutzgruppen

Die *N*-Boc-geschützte Verbindung wurde mit einer 4 M Lösung von HCl in Dioxan versetzt und 1 – 3 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle per DC). Das entstandene Hydrochlorid wurde entweder als Feststoff erhalten, abfiltriert und mit MTBE/Pentan 1:1 gewaschen oder wurde nach Abdestillieren des Lösungsmittels in einen mit Stickstoff gekühlten Vorlagekolben erhalten.

AAV 3: N-Alkylierung mit Alkylhalogeniden

AAV 3a: Alkylierung in Aceton

3a.1:

Eine Lösung oder Suspension des entsprechenden Amins oder seines Hydrochlorids (1.0 eq), K₂CO₃ (1.0 eq; 2.0 eq bei Verwendung des Amins als Hydrochlorid) und des entsprechenden Alkylhalogenids (1.1 eq) in Aceton wurde 24 h bei RT gerührt. Bei unvollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC). Die Suspension wurde in das zehnfache Volumen H₂O gegossen und kühl gelagert. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt. Das Rohprodukt wurde gegebenenfalls aus Toluol umkristallisiert.

3a.2:

Eine Lösung oder Suspension des entsprechenden Amins oder seines Hydrochlorids (1.0 eq), K_2CO_3 (1.0 eq; 2.0 eq bei Verwendung des Amins als Hydrochlorid) und des entsprechenden Alkylhalogenids (1.1 eq) in Aceton wurde 24 h bei RT gerührt. Bei unvollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC). Die Suspension wurde in das zehnfache Volumen H_2O gegossen, mit 1 M NaOH-Lösung wurde auf pH 12 eingestellt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels SC an Kieselgel gereinigt oder aus Toluol umkristallisiert.

AAV 3b: Alkylierung in DMF

Eine Lösung oder Suspension des entsprechenden Amins oder seines Hydrochlorids (1.0 eq), K_2CO_3 (1.0 eq; 2.0 eq bei Verwendung des Amins als Hydrochlorid) und des entsprechenden Alkylhalogenids (1.1 eq) in DMF wurde 24 h bei RT gerührt. Bei unvollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC). Die Suspension wurde in das zehnfache Volumen H_2O gegossen, mit 1 M NaOH-Lösung wurde auf pH 12 eingestellt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels SC an Kieselgel in einem geeigneten Fließmittel gereinigt.

AAV 4: Darstellung von Biarylethern^[154]

Eine Suspension des jeweiligen Phenols (1.0 eq), 1-Fluor-4-nitrobenzen (1.1 eq) und K_2CO_3 (1.3 eq) in DMF wurde 7 h auf 90 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das zehnfache Volumen H_2O zugesetzt und die Mischung kühl gelagert. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und mit Et_2O gewaschen. Gegebenenfalls wurde das Lösungsmittel in einen mit Stickstoff gekühlten Vorlagekolben abdestilliert und der erhaltene Feststoff mit H_2O gewaschen. Die so erhaltenen Rohprodukte wurden gegebenenfalls mittels SC an Kieselgel in einem geeigneten Fließmittel gereinigt.

AAV 5: Reduktion von aromatischen Nitrogruppen mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Eine Lösung der Nitroverbindung (1.0 eq) in EtOAc wurde mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.0 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für mehrere Stunden zum Sieden erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC). Nach dem Abkühlen wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung ein pH-Wert von 7-8 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt war für die weitere Umsetzung rein genug oder wurde mittels SC an Kieselgel in einem geeigneten Fließmittel gereinigt.

AAV 6: Katalytische Hydrierung

AAV 6a: Hydrogenolytische Abspaltung von Benzylschutzgruppen

Die benzylgeschützte Verbindung wurde in MeOH gelöst und mit 10mol% Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Ansatz wurde bei RT bis zum vollständigen Umsatz unter H_2 -Atmosphäre (1 atm) gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Der Ansatz wurde per Filtration und Zentrifugation von Feststoff befreit und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt war für die weitere Umsetzung rein genug oder wurde mittels SC an Kieselgel in einem geeigneten Fließmittel gereinigt.

AAV 6b: Reduktion von aromatischen Nitrogruppen ^[156]

Die Nitroverbindung wurde in MeOH gelöst oder suspendiert und mit 10mol% Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Ansatz wurde bei RT bis zum vollständigen Umsatz unter H_2 -Atmosphäre (1 atm) gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Ungelöste Anteile der Ausgangsverbindung gingen dabei in Lösung. Der Ansatz wurde per Filtration und Zentrifugation von Feststoff befreit und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt war für die weitere Umsetzung rein genug oder wurde mittels SC an Kieselgel in einem geeigneten Fließmittel gereinigt.

AAV 7: Darstellung von Sulfonamiden aus Sulfonsäurechloriden

AAV 7a: Reaktion von Sulfonsäurechloriden mit Aminen

Das Amin (1.0 eq) wurde in DCM gelöst und der Ansatz mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Triethylamin (1.0 eq bzw. 2.0 eq bei Verwendung eines Amins als Hydrochlorid) wurde hinzugefügt und 15 min weiter unter Eiskühlung gerührt. Das entsprechende Sulfonsäurechlorid (1.2 eq) wurde in DCM gelöst, langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch danach für 24 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde je einmal mit 1 M HCl-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung sowie mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, anschließend über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH oder mittels SC an Kieselgel in einem geeigneten Fließmittel gereinigt.

AAV 7b: Reaktion von Sulfonsäurechloriden mit Aminosäuren

Die jeweilige Aminosäure (1.0 eq) und Na₂CO₃ (2.2 eq) wurden in H₂O gelöst, das jeweilige aromatische Sulfonsäurechlorid (1.1 eq) in Toluol. Beide Lösungen wurden vereinigt und über Nacht bei RT gerührt. Bei unvollständigem Umsatz wurde die Reaktionsmischung für mehrere Stunden auf 80 °C bis zur Vervollständigung erwärmt (Reaktionskontrolle mittels DC). Die Reaktionsmischung wurde mit H₂O verdünnt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde nochmals mit Toluol gewaschen, anschließend wurde mit konz. HCl auf pH 1 eingestellt und die Lösung Kühschrank aufbewahrt. Der auskristallisierte Feststoff wurde abfiltriert und mit H₂O gewaschen.

AAV 8: Darstellung von Carbonsäureamiden mit Carbonsäurechloriden

AAV 8a: Aufarbeitung unter Verwendung von 1M NaOH-Lösung

Das jeweilige Amin (1.0 eq) wurde in DCM gelöst und mit Triethylamin (2.0 eq) versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und das entsprechende Carbonsäurechlorid langsam zugetropft (Feststoffe gelöst in DCM, flüssige Säurechloride unverdünnt). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1M HCl-Lösung, dreimal mit 1M NaOH-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltenen Substanzen wurden durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel oder per SC an Kieselgel in einem geeigneten Fließmittel gereinigt.

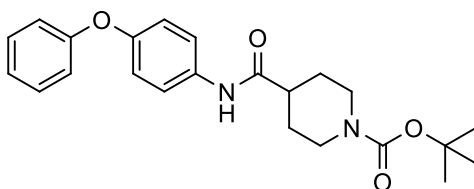
AAV 8b: Aufarbeitung ohne Verwendung von 1M NaOH-Lösung

Das jeweilige Amin (1.0 eq) wurde in DCM gelöst und mit Triethylamin (2.0 eq) versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und das entsprechende Carbonsäurechlorid langsam zugetropft (Feststoffe gelöst in DCM, flüssige Säurechloride unverdünnt). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1 M HCl-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltenen Substanzen wurden durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel oder per SC an Kieselgel in einem geeigneten Fließmittel gereinigt.

5.3 Verbindungen

***tert*-Butyl-4-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (**194**)** ^[142,144]

Schl-24377



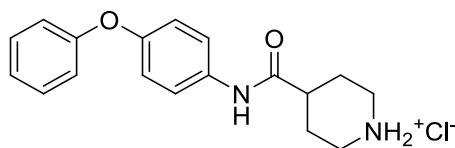
C₂₃H₂₈N₂O₄

M = 396.48 g/mol

Das Produkt **194** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 555 mg, 3.00 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 690 mg, 3.00 mmol), EDC·HCl (863 mg, 4.50 mmol) und HOBt (608 mg, 4.50 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (868 mg, 2.19 mmol, 73%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.47 (s, 9H, O-C-(CH₃)₃), 1.69-1.80 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 1.89-1.92 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.34-2.42 (m, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.76-2.83 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 4.18-4.21 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 6.96-7.00 (m, 4H, H_{Ar}), 7.06-7.10 (m, 1H, H_{Ar}), 7.19 (bs, 1H, C(O)-NH-Ar), 7.29-7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.49 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 28.6 (O-C-(CH₃)₃), 28.8 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 43.3 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 44.4 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 79.9 (O-C-(CH₃)₃), 118.6 (2CH_{Ar}), 119.8 (2CH_{Ar}), 121.8 (2CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 153.7 (C_{Ar}), 154.8 (C_{Ar}), 157.6 (N-C(O)-O), 172.7 (NH-C(O)-CH).

4-(4-Phenoxyphenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (15) ^[142,144]**Schl-24519** $C_{18}H_{21}ClN_2O_2$

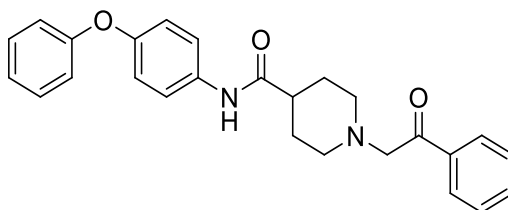
M = 332.82 g/mol

Das Produkt **15** wurde nach AAV 2 aus Schl-24377 (**194**, 868 mg, 2.19 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (517 mg, 1.55 mmol, 71%) erhalten.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.78-1.89 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.94-1.98 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.67 (mc, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.99 (mc, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.30-3.34 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 6.93-7.00 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62-7.65 (m, 2H, H_{Ar}), 8.73-8.75; 9.11-9.12 (m, 2H, NH $_2^+$), 10.20 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.1 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.3 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 117.8 (2CH $_{Ar}$), 119.4 (2CH $_{Ar}$), 120.9 (2CH $_{Ar}$), 122.9 (CH $_{Ar}$), 129.9 (2CH $_{Ar}$), 135.1 (C $_{Ar}$), 151.6 (C $_{Ar}$), 157.4 (C $_{Ar}$), 171.9 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

1-(2-Oxo-2-phenylethyl)-N-(4-phenoxyphenyl)piperidin-4-carbamid (55)**Schl-28037** $C_{26}H_{26}N_2O_3$

M = 414.50 g/mol

Das Produkt **55** wurde nach AAV 3a.1 aus Schl-24519 (**15**, 277 mg, 0.83 mmol), 2-Bromacetophenon (173 mg, 0.87 mmol) und K_2CO_3 (221 mg, 1.66 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als hellgelber Feststoff (290 mg, 0.70 mmol, 84%) erhalten.

Smp.: 174 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.61-1.77 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$); C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$, 2.14-2.20 (m, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.31 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.94-2.96 (m, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.82 (s, 2H, N-CH $_2$ -C(O)-Ar), 6.93-6.98 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59-7.66 (m, 3H, H_{Ar}), 7.99-8.02 (m, 2H, H_{Ar}), 9.85 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.5 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.5 (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 52.6 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 64.3 (N-CH $_2$ -C(O)Ar), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 173.3 (NH-C(O)-CH), 191.3 (CH $_2$ -C(O)-Ar).

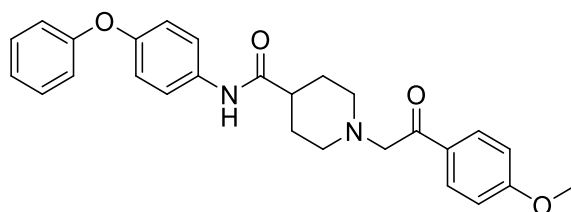
IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3300 (w), 2843 (w), 1686 (s), 1647 (m), 1509 (s), 1487 (s), 1215 (s), 958 (s), 761 (vs), 681 (s), 508 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 415 [M+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C $_{26}$ H $_{26}$ N $_2$ O $_3$: 414.1943, gefunden: 414.1928 [M] $^+$.

**1-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-N-(4-phenoxyphenyl)-
piperidin-4-carboxamid (72)**

Schl-28139



C $_{27}$ H $_{28}$ N $_2$ O $_4$

M = 444.52 g/mol

Das Produkt **72** wurde nach AAV 3a.1 aus Schl-24519 (**15**, 166 mg, 0.50 mmol), 2-Brom-4'-methoxyacetophenon (126 mg, 0.55 mmol) und K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol) dargestellt und als beiger Feststoff (156 mg, 0.35 mmol, 70%) erhalten.

Smp.: 170-172 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.62-1.79 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂); C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.12-2.18 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 2.28-2.34 (m, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.93-2.96 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 3.74 (s, 2H, N-CH₂-C(O)-Ar), 3.85 (s, 3H, O-CH₃), 6.94-7.11 (m, 7H, H_{Ar}), 7.33-7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 8.00-8.02 (m, 2H, H_{Ar}), 9.87 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 28.4 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.5 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 52.6 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 55.5 (O-CH₃), 64.3 (N-CH₂-C(O)-Ar), 113.7 (2CH_{Ar}), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 130.6 (2CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 163.1 (C_{Ar}), 173.2 (NH-C(O)-CH), 195.6 (CH₂-C(O)-Ar).

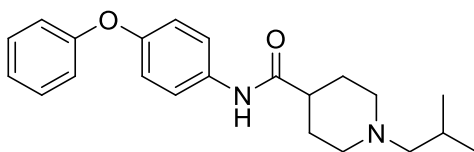
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3267 (w), 2914 (w), 2800 (w), 1682 (m), 1649 (s), 1600 (s), 1527 (m), 1507 (s), 1491 (s), 1388 (w), 1309 (m), 1254 (m), 1231 (vs), 1166 (m), 1029 (m), 966 (s), 827 (s), 760 (m), 694 (m), 570 (m), 516 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 445 [M+H]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₇H₂₈N₂O₄: 444.2049, gefunden: 444.2028 [M]⁺.

1-Isobutyl-N-(4-phenoxyphenyl)piperidin-4-carbamid (**69**)

Schl-28133



C₂₂H₂₈N₂O₂

M = 352.47 g/mol

Das Produkt **69** wurde nach AAV 3a.2 aus Schl-24519 (**15**, 173 mg, 0.50 mmol), 1-Iod-2-methylpropan (101 mg, 0.07 mL, 0.55 mmol) und K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus Toluol als farbloser Feststoff (60 mg, 0.17 mmol, 34%) erhalten.

Smp.: 163 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 0.85 (d, *J* = 6.64 Hz, 6H, CH-(CH₃)₂), 1.60-1.89 (m, 6H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂; C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂; N-(CHH-CH₂)₂; N-CH₂-CH), 2.02 (d, *J* = 7.56 Hz, N-CH₂-CH), 2.28 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.85-2.88 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 6.91-6.98 (m, 4H, *H*_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.31-7.37 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.60-7.64 (m, 2H, *H*_{Ar}), 9.84 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 20.7 (CH-(CH₃)₂), 25.0 (N-CH₂-CH), 28.6 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 43.1 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 53.2 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 66.6 (N-CH₂), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 157.5 (C_{Ar}), 173.4 (NH-C(O)-CH).

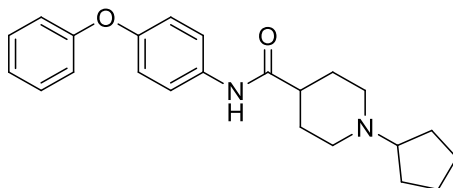
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3295 (w), 2950 (w), 2773 (w), 1653 (s), 1590 (m), 1519 (s), 1491 (vs), 1407 (m), 1377 (m), 1235 (s), 1122 (m), 1097 (m), 1016 (m), 966 (m), 872 (m), 846 (m), 762 (s), 690 (s), 509 (m), 496 (m).

MS (ESI): *m/z* (%) = 353 [M+H]⁺ (100).

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₈N₂O: 352.2151, gefunden: 352.2154 [M]⁺.

1-Cyclopentyl-*N*-(4-phenoxyphenyl)piperidin-4-carbamid (**70**)

Schl-28134



C₂₃H₂₈N₂O₂

M = 364.48 g/mol

Das Produkt **70** wurde nach AAV 3a.2 aus Schl-24519 (**15**, 173 mg, 0.50 mmol), Bromcyclopentan (82 mg, 0.06 mL, 0.55 mmol) und K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH/Triethylamin 10:1:0.1) als farbloser Feststoff (61 mg, 0.17 mmol, 34%) erhalten.

Smp.: 147 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.44-1.81 (m, 12H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂; C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂; N-CH-(CH₂-CH₂)₂), 2.47-2.54 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.81 (m_c, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 3.99-4.02 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 4.97-5.00 (m, 1H, N-CH), 6.94-6.98 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 9.91 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

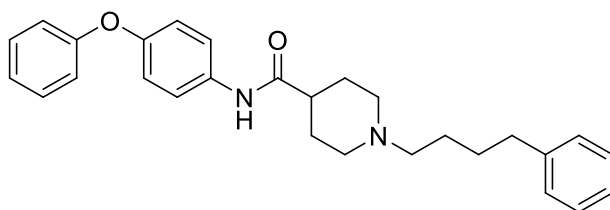
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 23.1 (N-CH-(CH₂-CH₂)₂), 28.1 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 32.3 (N-CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.5 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 42.9 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 77.0 (N-CH), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 151.5 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 172.7 (NH-C(O)-CH).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3301 (w), 2951 (w), 2868 (w), 1690 (s), 1651 (s), 1591 (m), 1488 (s), 1467 (s), 1408 (s), 1336 (m), 1278 (m), 1221 (vs), 1183 (s), 1122 (m), 1074 (m), 960 (m), 847 (m), 742 (m), 689 (s), 652 (m), 509 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 365 [M+H]⁺ (100).

***N*-(4-phenoxyphenyl)-1-(4-phenylbutyl)piperidin-4-carbamid (76)**

Schl-28129



C₂₈H₃₂N₂O₂

M = 428.57 g/mol

Das Produkt **76** wurde nach AAV 3b aus Schl-24519 (**15**, 166 mg, 0.50 mmol), 1-Brom-4-phenylbutan (117 mg, 0.11 mL, 0.55 mmol) und K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol) dargestellt und nach Extraktion mit EtOAc (abweichend von der AAV) und Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH/Triethylamin 10:1:0.1) als beiger Feststoff (75 mg, 0.17 mmol, 35%) erhalten.

Smp.: 134-137 °C.

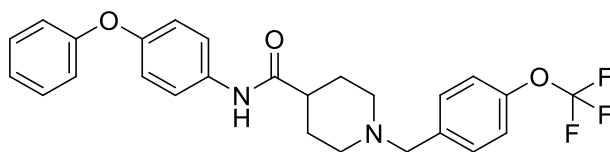
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.37-2.30 (m, 13H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂; C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂; C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂; N-(CHH-CH₂)₂; N-(CHH-CH₂)₂; N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2.59 (t, *J* = 7.56 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2.91 (m, 2.91, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 6.91-6.98 (m, 4H, *H*_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.15-7.37 (m, 7H, *H*_{Ar}), 7.60-7.63 (m, 2H, *H*_{Ar}), 9.86 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 25.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 28.3 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 28.7 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 34.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 42.8 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 52.6 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 57.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 128.2 (4CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 142.2 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 173.1 (NH-C(O)-CH).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3298 (m), 2941 (m), 1690 (w), 1651 (s), 1606 (m), 1590 (m), 1488 (s), 1406 (m), 1379 (m), 1222 (s), 1185 (s), 1124 (m), 961 (m), 869 (m), 852 (m), 822 (m), 744 (s), 691 (vs), 595 (m), 513 (m), 500 (m).

MS (ESI): *m/z* (%) = 429 [M+H]⁺ (100).

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₂₈H₃₂N₂O₂: 428.2462, gefunden: 428.2489 [M]⁺.

N*-(4-Phenoxyphenyl)-1-(4-(trifluormethoxy)benzyl)piperidin-4-carbamid (71)*Schl-28292**C₂₆H₂₅F₃N₂O₃

M = 470.48 g/mol

Das Produkt **71** wurde nach AAV 3b aus Schl-24519 (**15**, 332 mg, 1.00 mmol), 4-(Tri-fluormethoxy)benzylbromid (268 mg, 1.05 mmol) und Cs₂CO₃ (652 mg, 2.00 mmol) dargestellt und als farbloser Feststoff (229 mg, 0.49 mmol, 49%) erhalten. Abweichend zur AAV wurde Cs₂CO₃ als Base verwendet.

Smp.: 188-190 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.63-1.76 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂); C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 1.95-2.00 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 2.31 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂), 2.84-2.86 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 3.49 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.93-6.97 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.10 (m, 1H, H_{Ar}), 7.30-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.60-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 9.85 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 28.5 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.8 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 52.6 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 61.3 (N-CH₂-Ar), 117.5 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.1 (q, J_(C,F) = 256.2, O-CF₃), 120.7 (4CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 130.3 (2CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 147.2 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 157.5 (C_{Ar}), 173.3 (NH-C(O)-CH).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3280 (w), 2795 (w), 1674 (m), 1608 (w), 1528 (m), 1505 (m), 1488 (m), 1265 (s), 1219 (vs), 1151 (s), 972 (m), 868 (m), 769 (m), 695 (m), 516 (m), 491 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 471 [M+H]⁺ (100).

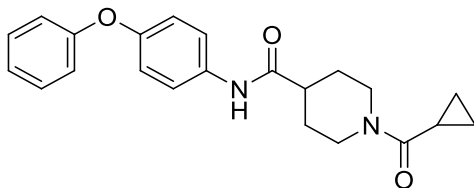
HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₆H₂₅N₂O₃F₃: 470.1817, gefunden: 470.1785 [M]⁺.

MS (ESI): m/z (%) = 381 $[M+H]^+$ (50), 398 $[M+NH_4]^+$ (100), 403 $[M+Na]^+$ (40).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{23}H_{28}N_2O_3$: 380.2100, gefunden: 380.2114 $[M]^+$.

1-(Cyclopropancarbonyl)-*N*-(4-phenoxyphenyl)piperidin-4-carbamid (**81**)

Schl-28142



$C_{22}H_{24}N_2O_3$

$M = 364.44$ g/mol

Das Produkt **81** wurde nach AAV 1a aus Schl-24519 (**15**, 166 mg, 0.50 mmol), Cyclopropancarbonsäure (43 mg, 0.04 mL, 0.50 mmol), EDC·HCl (144 mg, 0.75 mmol), HOBT (67 mg, 0.75 mmol) und Triethylamin (202 mg, 0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (138 mg, 0.38 mmol, 76%) erhalten. Abweichend zur AAV 1a wurden der Reaktionsmischung 2 mL DMF zur Verbesserung der Löslichkeit zugesetzt.

Smp.: 160-163 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 0.69-0.71 (m, 4H, CH_2-CH_2), 1.46-1.60 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH- CH_2) $_2$), 1.83 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH- CH_2) $_2$), 1.95-2.01 (m, 1H, N-C(O)-CH), 2.56-2.66 (m, 2H, C(O)-CH-(CH_2) $_2$; N-CHH- CH_2), 3.14-3.16 (m, 1H, N-CHH- CH_2), 4.32-4.38 (m, 2H, N-(CHH- CH_2) $_2$), 6.93-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 9.93 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 6.9 (CH_2-CH_2), 10.3 (N-C(O)-CH), 28.2 (NH-C(O)-CH- CH_2-CH_2), 28.9 (NH-C(O)-CH- CH_2-CH_2), 42.2 (NH-C(O)-CH- CH_2-CH_2), 42.8 (NH-C(O)-CH-(CH_2) $_2$), 44.5 (NH-C(O)-CH- CH_2-CH_2), 117.8 (2 CH_{Ar}), 119.5 (2 CH_{Ar}), 120.8 (2 CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 130.0 (2 CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 151.5 (C_{Ar}), 157.5 (C_{Ar}), 170.9 (N-C(O)-CH), 172.8 (NH-C(O)-CH).

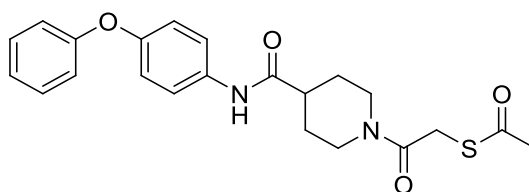
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3278 (w), 1649 (s), 1615 (s), 1528 (s), 1508 (s), 1487 (s), 1441 (s), 1409 (m), 1331 (m), 1224 (vs), 1175 (s), 1105 (m), 964 (m), 931 (m), 831 (m), 761 (m), 731 (m), 690 (s), 513 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 365 [M+H]⁺ (25), 382 [M+NH₄]⁺ (100), 405 [M+Na]⁺ (30).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₂H₂₄N₂O₃: 364.1787, gefunden: 364.1784 [M]⁺.

***S*-(2-Oxo-2-(4-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)piperidin-1-yl)ethyl)ethanthioat (**82**)**

Schl-28317



C₂₂H₂₄N₂O₄S

M = 412.50 g/mol

Das Produkt **82** wurde nach AAV 1a aus Schl-24519 (**15**, 266 mg, 0.80 mmol), 2-(Acetylsulfanyl)essigsäure (107 mg, 0.08 mL, 0.80 mmol), EDC·HCl (230 mg, 1.20 mmol), HOBT (162 mg, 1.20 mmol) und Triethylamin (162 mg, 0.22 mL, 1.60 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (238 mg, 0.58 mmol, 72%) erhalten.

Smp.: 199-200 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.42-1.68 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 1.88 (mc, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.36 (s, 3H, C(O)-CH₃), 2.56-2.70 (m, 2H, C(O)-CH-(CH₂)₂; N-CHH-CH₂), 3.09-3.15 (m, 1H, N-CHH-CH₂), 3.85-3.96 (m, 3H, C(O)-CH₂-S; N-CHH-CH₂), 4.33-4.37 (m, 1H, N-CHH-CH₂), 6.94-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 9.94 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 28.0 (CH-CH₂-CH₂), 28.7 (CH-CH₂-CH₂), 30.1 (C(O)-CH₃), 31.6 (C(O)-CH₂-S), 41.2 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 42.4 (CH-CH₂-CH₂), 45.0 (CH-CH₂-CH₂), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}),

129.9 (2CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 151.5 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 165.1 ($\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2$), 172.6 ($\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}$), 194.4 ($\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$).

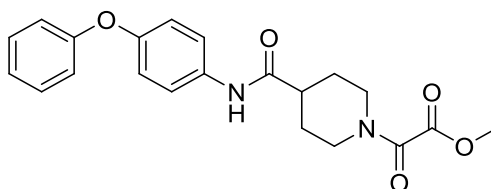
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3276 (m), 2950 (w), 2925 (w), 1676 (s), 1650 (vs), 1635 (s), 1619 (vs), 1528 (s), 1508 (s), 1490 (s), 1456 (m), 1407 (m), 1258 (s), 1242 (s), 1143 (m), 1105 (m), 967 (m), 951 (m), 851 (m), 834 (w), 693 (m), 643 (s), 514 (m), 492 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (80), 430 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 412.1557, gefunden: 412.1435 $[\text{M}]^+$.

Methyl-2-oxo-2-(4-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)piperidin-1-yl)acetat (**83**)

Schl-28256



$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$

$M = 382.41 \text{ g/mol}$

Das Produkt **83** wurde nach AAV 8b aus Schl-24519 (**15**, 333 mg, 1.00 mmol), Methyl-(chlorcarbonyl)methanoat (123 mg, 0.09 mL, 1.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (248 mg, 0.65 mmol, 65%) erhalten.

Smp.: 170-173 °C.

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 1.46-1.63 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}-(\text{CHH}-\text{CH}_2)_2$), 1.85-1.91 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}-(\text{CHH}-\text{CH}_2)_2$), 2.65 (m_c , 1H, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2$), 2.83-2.90 (m, 1H, $\text{N}-\text{CHH}-\text{CH}_2$), 3.17-3.24 (m, 1H, $\text{N}-\text{CHH}-\text{CH}_2$), 3.58-3.61 (m, 1H, $\text{N}-\text{CHH}-\text{CH}_2$), 3.83 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$), 4.25-4.28 (m, 1H, $\text{N}-\text{CHH}-\text{CH}_2$), 6.94-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 9.97 (s, 1H, $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}$).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 27.7 (CH-CH₂-CH₂), 28.6 (CH-CH₂-CH₂), 42.1 (CH-CH₂-CH₂), 45.0 (CH-CH₂-CH₂), 52.6 (C(O)-O-CH₃), 117.8 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 151.6 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 159.6 (C(O)-O-CH₃), 163.5 (N-C(O)), 172.2 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

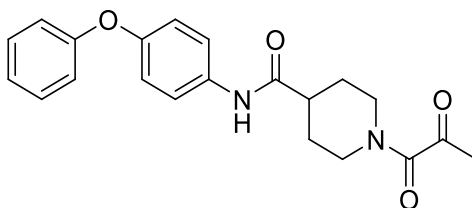
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3226 (w), 1737 (s), 1651 (s), 1641 (vs), 1504 (s), 1486 (s), 1226 (s), 1210 (s), 1168 (s), 867 (m), 830 (m), 768 (m), 692 (s), 517 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 383 [M+H]⁺ (100), 400 [M+NH₄]⁺ (45), 405 [M+Na]⁺.

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₁H₂₂N₂O₅: 382.1529, gefunden: 382.1550 [M]⁺.

1-(2-Oxopropanoyl)-N-(4-phenoxyphenyl)piperidin-4-carbamid (84)

Schl-28093



C₂₁H₂₂N₂O₄

M = 366.41 g/mol

Unter Argonatmosphäre wurden Schl-24519 (**15**, 266 mg, 0.80 mmol), Triethylamin (162 mg, 0.22 mL, 1.60 mmol) und Brenztraubensäure (71 mg, 0.06 mL, 0.80 mmol) in DMF gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und PyBOP (625 mg, 1.20 mmol) hinzugefügt. Nach 30 min wurde das Eisbad entfernt und die Reaktion bei RT für 12 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in DCM aufgenommen, dreimal mit 1 M HCl-Lösung, dreimal mit 1 M NaOH-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **84** wurde nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 40:1) als beiger Feststoff (215 mg, 0.59 mmol, 73%) erhalten.

Smp.: 149-152 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.48-1.66 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.82-1.91 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.37 (s, 3H, C(O)-CH $_3$), 2.63 (m $_c$, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.79-2.86 (m, 1H, N-CHH-CH $_2$), 3.10-3.18 (m, 1H, N-CHH-CH $_2$), 3.63-3.67 (m, 1H, N-CHH-CH $_2$), 4.26-4.29 (m, 1H, N-CHH-CH $_2$), 6.94-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 9.95 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 27.5 (C(O)-CH $_3$), 27.8 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 28.6 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 42.2 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 44.5 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 117.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 119.4 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 122.9 (CH $_{\text{Ar}}$), 129.9 (2CH $_{\text{Ar}}$), 135.1 (C $_{\text{Ar}}$), 151.6 (C $_{\text{Ar}}$), 157.4 (C $_{\text{Ar}}$), 165.4 (N-C(O)), 172.3 (NH-C(O)-CH), 199.8 (N-C(O)-C(O)-CH $_3$).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

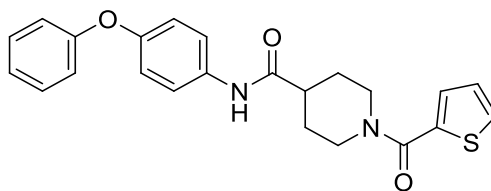
IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3385 (m), 2926 (w), 1704 (m), 1676 (s), 1651 (s), 1537 (s), 1504 (s), 1487 (s), 1409 (m), 1255 (s), 1223 (vs), 1153 (s), 953 (m), 843 (s), 763 (s), 740 (s), 707 (s), 656 (m), 609 (m), 536 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 367 [M+H] $^+$ (100), 384 [M+NH $_4$] $^+$ (45), 389 [M+Na] $^+$ (30).

HRMS (EI): m/z berechnet für C $_{21}$ H $_{22}$ N $_2$ O $_4$: 366.1580, gefunden: 366.1590 [M] $^+$.

***N*-(4-Phenoxyphenyl)-1-(thiophen-2-carbonyl)piperidin-4-carbamid (85)**

Schl-28207



C $_{23}$ H $_{22}$ N $_2$ O $_3$ S

M = 406.50 g/mol

Das Produkt **85** wurde nach AAV 8a aus Schl-24519 (**15**, 166 mg, 0.50 mmol), Thiophen-1-carbonsäurechlorid (147 mg, 0.10 mL, 0.5 mmol) und Triethylamin (101 mg, 0.14 mL,

1.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als farbloser Feststoff (153 mg, 0.38 mmol, 75%) erhalten.

Smp.: 197-199 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.58-1.68 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.86-1.90 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.65 (m $_c$, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 3.08 (m $_c$, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 4.29-4.32 (m, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 6.93-7.00 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33-7.41 (m, 3H, H_{Ar}), 7.60-7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 7.74-7.75 (m, 1H, H_{Ar}), 9.95 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.5 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.5 (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$; CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 117.7 (2CH $_{\text{Ar}}$), 119.4 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 122.9 (CH $_{\text{Ar}}$), 127.0 (CH $_{\text{Ar}}$), 128.7 (CH $_{\text{Ar}}$), 129.1 (CH $_{\text{Ar}}$), 129.9 (2CH $_{\text{Ar}}$), 135.2 (C $_{\text{Ar}}$), 137.3 (C $_{\text{Ar}}$), 151.5 (C $_{\text{Ar}}$), 157.4 (C $_{\text{Ar}}$), 162.3 (N-C(O)-Ar), 172.5 (NH-C(O)-CH).

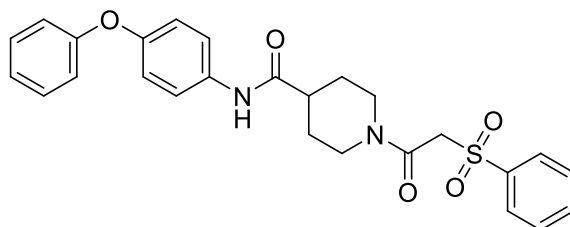
IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3267 (w), 1650 (m), 1605 (s), 1432 (s), 1275 (s), 1228 (s), 1219 (s), 843 (s), 762 (vs), 724 (vs), 694 (s), 514 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 407 [M+H] $^+$ (100), 424 [M+NH $_4$] $^+$ (30), 429 [M+Na] $^+$ (25).

HRMS (EI): m/z berechnet für C $_{23}$ H $_{22}$ N $_2$ O $_3$ S: 406.1351, gefunden: 406.1341 [M] $^+$.

***N*-(4-Phenoxyphenyl)-1-((phenylsulfonyl)acetyl)piperidin-4-carbamid (87)**

Schl-28227



C $_{26}$ H $_{26}$ N $_2$ O $_5$ S

M = 478.56 g/mol

Das Produkt **87** wurde nach AAV 1d aus Schl-24519 (**15**, 166 mg, 0.50 mmol), Phenylsulfonylessigsäure (101 mg, 0.50 mmol), HBTU (228 mg, 0.60 mmol) und Triethylamin

(404 mg, 0.42 mL, 2.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als farbloser Feststoff (102 mg, 0.21 mmol, 43%) erhalten.

Smp.: 203-205 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.37-1.47 (m, 1H, C(O)-CH-CHH-CH $_2$), 1.56-1.67 (m, 1H, C(O)-CH-CHH-CH $_2$), 1.77-1.81 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.52-2.69 (m, 2H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$; N-CHH-CH $_2$), 2.99-3.05 (m, 1H, N-CHH-CH $_2$), 4.00-4.04 (m, 1H, N-CHH-CH $_2$), 4.29-4.32 (m, 1H, N-CHH-CH $_2$), 4.68 (s, 2H, N-C(O)-CH $_2$ -SO $_2$), 6.94-7.00 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.67 (m, 4H, H_{Ar}), 7.73-7.77 (m, 1H, H_{Ar}), 7.90-7.92 (m, 2H, H_{Ar}), 9.93 (bs, 1H, NH-C(O)-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.0 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 28.6 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 41.0 (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 42.2 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 45.7 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 58.3 (N-C(O)-CH $_2$ -SO $_2$), 117.7 (2CH $_{\text{Ar}}$), 119.4 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 122.9 (CH $_{\text{Ar}}$), 128.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 129.1 (2CH $_{\text{Ar}}$), 129.9 (2CH $_{\text{Ar}}$), 133.8 (CH $_{\text{Ar}}$), 135.2 (C $_{\text{Ar}}$), 139.6 (C $_{\text{Ar}}$), 151.5 (C $_{\text{Ar}}$), 157.4 (C $_{\text{Ar}}$), 159.6 (N-C(O)-CH $_2$ -SO $_2$), 173.3 (NH-C(O)-CH).

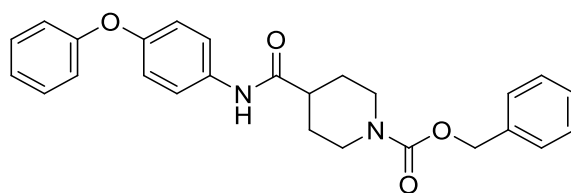
IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3362 (w), 2952 (w), 1668 (m), 1639 (m), 1626 (s), 1532 (s), 1509 (s), 1489 (s), 1232 (m), 1147 (vs), 954 (m), 763 (s), 628 (m), 560 (s), 545 (s), 503 (vs).

MS (ESI): m/z (%) = 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (30), 495 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (15), 501 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C $_{26}$ H $_{26}$ N $_2$ O $_5$ S: 478.1562, gefunden: 478.1564 $[\text{M}]^+$.

Benzyl-4-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (88)

Schl-28118



C $_{26}$ H $_{26}$ N $_2$ O $_4$

M = 430.50 g/mol

Das Produkt **88** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 93 mg, 0.50 mmol), *N*-Cbz-Piperidin-4-carbonsäure (132 mg, 0.50 mmol), EDC·HCl (144 mg, 0.75 mmol), HOBT (102 mg, 0.75 mmol) und Triethylamin (55 mg, 0.08 mL, 0.50 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (105 mg, 0.24 mmol, 49%) erhalten.

Smp.: 169-171 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.48-1.58 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.79-1.82 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.53 (m $_c$, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 2.89 (m $_c$, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 4.05-4.08 (m, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 5.09 (s, 2H, O-CH $_2$ -Ar), 6.94-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29-7.40 (m, 7H, H_{Ar}), 7.60-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 9.92 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.7 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.9 (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 43.6 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 66.7 (O-CH $_2$ -Ar), 118.3 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 121.4 (2CH $_{\text{Ar}}$), 123.4 (CH $_{\text{Ar}}$), 128.1 (2CH $_{\text{Ar}}$), 128.4 (CH $_{\text{Ar}}$), 129.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 130.5 (2CH $_{\text{Ar}}$), 135.8 (C $_{\text{Ar}}$), 137.6 (C $_{\text{Ar}}$), 152.1 (C $_{\text{Ar}}$), 155.0 (N-C(O)-O), 158.0 (C $_{\text{Ar}}$), 173.2 (NH-C(O)-CH).

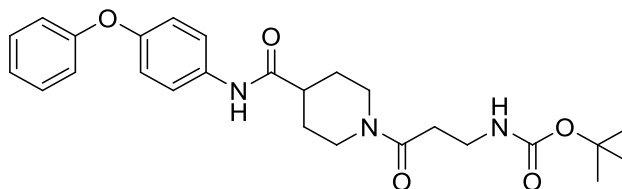
IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3312 (w), 1692 (s), 1651 (s), 1607 (w), 1588 (m), 1527 (s), 1435 (m), 1337 (m), 1218 (vs), 1178 (s), 1065 (s), 960 (m), 848 (s), 755 (s), 743 (s), 687 (s), 588 (m), 558 (m), 509 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 431 [M+H] $^+$ (40), 448 [M+NH $_4$] $^+$ (60), 453 [M+Na] $^+$ (100).

HRMS (ESI): m/z berechnet für C $_{26}$ H $_{26}$ N $_2$ O $_4$: 430.1893, gefunden: 430.1896 [M+H] $^+$.

***tert*-Butyl-*N*-(3-oxo-3-(4-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)-
piperidin-1-yl)propyl)carbamate (**195**)**

Schl-28309



$C_{26}H_{33}N_3O_5$

$M = 467.56 \text{ g/mol}$

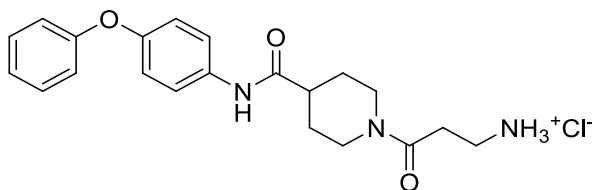
Das Produkt **195** wurde nach AAV 1a aus Schl-24519 (**15**, 333 mg, 1.00 mmol), Boc- β -Ala-OH (189 mg, 1.00 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol), HOBt (202 mg, 1.50 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (407 mg, 0.87 mmol, 87%) erhalten. In Abweichung zur AAV 1a wurde 1 mL DMF zur Verbesserung der Löslichkeit hinzugefügt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.33-1.63 (m, 11H, O-C-(CH $_3$) $_3$; C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.81 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.42-2.47 (m, 2H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$; N-CHH-CH $_2$), 2.54-2.63 (m, 2H, NH-CH $_2$ -CH $_2$), 3.02-3.16 (m, 3H, N-CHH-CH $_2$; NH-CH $_2$ -CH $_2$), 3.87-3.91 (m, 1H, N-CHH-CH $_2$), 4.40-4.43 (m, 1H, N-CHH-CH $_2$), 6.67 (m, 1H, NH-C(O)-O), 6.94-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 9.92 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.1 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 28.2 (O-C-(CH $_3$) $_3$), 28.7 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 32.7 (NH-CH $_2$ -CH $_2$), 36.5 (NH-CH $_2$ -CH $_2$), 40.4 (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 42.6 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 44.4 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 77.6 (O-C-(CH $_3$) $_3$), 117.7 (2CH $_{\text{Ar}}$), 119.4 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 122.9 (CH $_{\text{Ar}}$), 129.9 (2CH $_{\text{Ar}}$), 135.2 (C $_{\text{Ar}}$), 151.5 (C $_{\text{Ar}}$), 155.4 (NH-C(O)-O), 157.4 (C $_{\text{Ar}}$), 168.8 (N-C(O)-CH $_2$), 172.7 (NH-C(O)-CH).

**3-Oxo-3-(4-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)piperidin-1-yl)-
propan-1-ammoniumchlorid (90)**

Schl-28322



$C_{21}H_{26}ClN_3O_3$

$M = 403.90 \text{ g/mol}$

Das Produkt **90** wurde nach AAV 2 aus Schl-28309 (**195**, 400 mg, 1.17 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (229 mg, 0.57 mmol, 48%) erhalten.

Smp.: 233-236 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.46-1.65 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 1.82-1.86 (m, 2H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.61-2.73 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$; N-CHH-CH_2 ; $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.95-3.14 (m, 3H, N-CHH-CH_2 ; $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.83-3.87 (m, 1H, N-CHH-CH_2), 4.41-4.44 (m, 1H, N-CHH-CH_2), 6.93-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62-7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 7.83 (bs, 3H, NH_3^+), 10.08 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.1 ($\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2$), 28.5 ($\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2$), 29.7 ($\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 35.2 ($\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 40.6 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 42.3 ($\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2$), 44.2 ($\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2$), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 151.5 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 167.9 (N-C(O)-CH_2), 172.6 (NH-C(O)-CH).

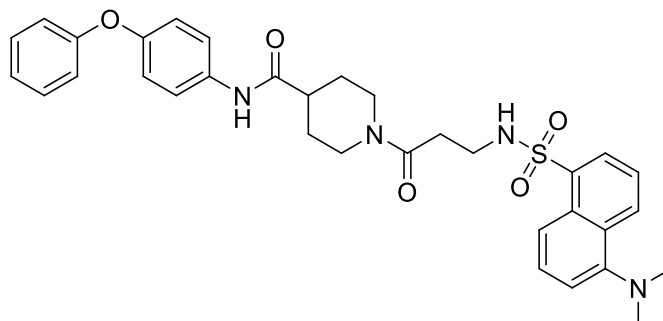
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2912 (w), 1651 (m), 1632 (m), 1606 (m), 1541 (s), 1505 (s), 1488 (s), 1442 (s), 1408 (m), 1235 (vs), 1223 (vs), 1193 (m), 1175 (m), 1090 (m), 975 (m), 847 (s), 744 (m), 691 (s), 511 (s), 495 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 368 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: 367.1896, gefunden: 367.1896 [M(Base)] $^+$.

1-(3-(5-(Dimethylamino)naphthalen-1-sulfonylamino)propanoyl)-N-(4-phenoxyphenyl)piperidin-4-carbamid (91)

Schl-28337



$C_{33}H_{36}N_4O_5S$

$M = 600.73 \text{ g/mol}$

Das Produkt **91** wurde nach AAV 7a aus Schl-28322 (**90**, 200 mg, 0.50 mmol), 5-(Dimethylamino)naphthalen-1-sulfonylchlorid (135 mg, 0.55 mmol) und Triethylamin (202 mg, 0.14 mL, 1.00 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus EtOH als zartgelber Feststoff (265 mg, 0.44 mmol, 88%) erhalten.

Smp.: 198-199 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.33-1.50 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.72-1.75 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.39 (t, $J = 7.10 \text{ Hz}$, C(O)-CH $_2$ -CH $_2$), 2.50-2.55 (m, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.83-2.93 (m, 7H, N-CHH-CH $_2$; N-(CH $_3$) $_2$), 2.99-3.09 (m, 3H, N-CHH-CH $_2$; C(O)-CH $_2$ -CH $_2$), 3.63-3.66 (m, 1H, N-CHH-CH $_2$), 4.29-4.32 (m, 1H, N-CHH-CH $_2$), 6.93-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.25-7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.57-7.66 (m, 4H, H_{Ar}), 7.83 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, S(O) $_2$ -NH), 8.13-8.15 (m, 1H, H_{Ar}), 8.26-8.29 (m, 1H, H_{Ar}), 8.46-8.48 (m, 1H, H_{Ar}), 9.91 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

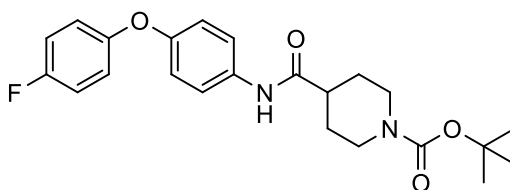
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 27.9 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 28.6 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 32.6 (C(O)-CH $_2$ -CH $_2$), 40.4 (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 42.4 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 44.1 (CH-CH $_2$ -CH $_2$), 45.0 (N-(CH $_3$) $_2$), 45.7 (C(O)-CH $_2$ -CH $_2$), 115.2 (CH $_{Ar}$), 117.7 (2CH $_{Ar}$), 119.1 (C $_{Ar}$), 119.4 (2CH $_{Ar}$), 120.8 (2CH $_{Ar}$), 122.9 (CH $_{Ar}$), 123.6 (CH $_{Ar}$), 127.9 (CH $_{Ar}$), 128.3 (CH $_{Ar}$), 129.0 (2CH $_{Ar}$), 129.4 (C $_{Ar}$), 129.9 (2CH $_{Ar}$), 135.2 (C $_{Ar}$), 135.8 (C $_{Ar}$), 151.3 (C $_{Ar}$), 151.5 (C $_{Ar}$), 157.4 (C $_{Ar}$), 168.1 (N-C(O)-CH $_2$), 172.6 (NH-C(O)-CH).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3357 (w), 3308 (w), 3276 (w), 3139 (w), 2949 (w), 2834 (w), 1680 (m), 1611 (s), 1551 (m), 1504 (s), 1487 (s), 1389 (m), 1341 (s), 1219 (vs), 1160 (s), 1144 (vs), 953 (m), 786 (s), 692 (m), 570 (s), 530 (m), 487 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 279 [M-Schl-24519+H]⁺ (100), 601 [M+H]⁺ (20), 623 [M+Na]⁺ (15).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₃₃H₃₆N₄O₅S: 600.2406, gefunden: 600.2459 [M]⁺.

***tert*-Butyl-4-(4-(4-fluorophenoxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (**51**)**
Schl-28018



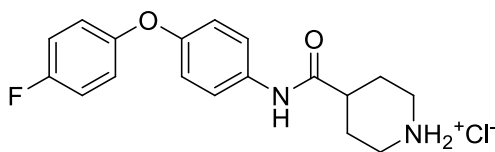
C₂₃H₂₇FN₂O₄

M = 414.47 g/mol

Das Produkt **51** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Fluorphenoxy)anilin (**47**, 406 mg, 2.00 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 460 mg, 2.00 mmol), EDC·HCl (572 mg, 3.00 mmol) und HOBt (405 mg, 3.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als beiger Feststoff (510 mg, 1.23 mmol, 62%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.46 (s, 9H, O-C-(CH₃)₃), 1.69-1.79 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 1.88-1.91 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.34-2.41 (m, 1H, C(O)-CH-CH₂), 2.75-2.81 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 4.17-4.20 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 6.91-7.04 (m, 4H, H_{Ar}), 7.06-7.10 (m, 2H, H_{Ar}), 7.27 (bs, 1H, C(O)-NH-Ar), 7.44-7.47 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 28.6 (O-C-(CH₃)₃), 28.7 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 43.3 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 44.3 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 79.9 (O-C-(CH₃)₃), 116.4 (d, $J_{C,F}$ = 23.1 Hz, 2CH_{Ar}), 119.1 (2CH_{Ar}), 120.2 (d, $J_{C,F}$ = 8.7 Hz, 2CH_{Ar}), 121.9 (2CH_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 153.2 (C_{Ar}), 154.1 (C_{Ar}), 154.8 (N-C(O)-O), 158.8 (d, $J_{C,F}$ = 241.8 Hz, F-C_{Ar}), 172.8 (NH-C(O)-CH).

4-(4-(4-Fluorphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (52)**Schl-28025** $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ $M = 350.82 \text{ g/mol}$

Das Produkt **52** wurde nach AAV 2 aus Schl-28018 (**51**) (510 mg, 1.23 mmol) dargestellt und nach Waschen mit Et_2O als beiger Feststoff (240 mg, 0.68 mmol, 55%) erhalten.

Smp.: 233-236 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.78-1.88 (m, 2H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 1.94-1.98 (m, 2H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.65 (m_c , 1H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 2.87-2.94 (m, 2H, $\text{NH}_2^+-(\text{CHH-CH}_2)_2$), 3.27-3.33 (m, 2H, $\text{NH}_2^+-(\text{CHH-CH}_2)_2$), 6.94-7.03 (m, 4H, H_{Ar}), 7.16-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 8.87 (bs, 2H, NH_2^+), 10.16 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

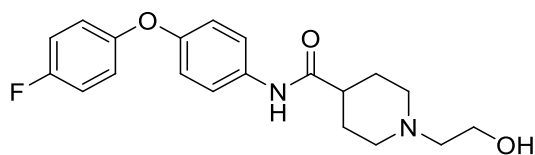
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 25.0 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 42.3 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 116.4 (d, $J_{\text{C,F}} = 23.1 \text{ Hz}$, 2CH_{Ar}), 118.9 (2CH_{Ar}), 119.7 (d, $J_{\text{C,F}} = 8.7 \text{ Hz}$, 2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 152.1 (C_{Ar}), 153.3 (C_{Ar}), 157.9 (d, $J_{\text{C,F}} = 238.9 \text{ Hz}$, F-C_{Ar}), 171.9 (NH-C(O)-CH).

Anm.: ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$) wird durch das DMSO -Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3367 (w), 2946 (w), 2725 (w), 1669 (m), 1541 (m), 1492 (s), 1231(s), 1203 (s), 848 (s), 514 (s), 502 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 315 [M(Base)+H] $^+$ (100)

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$: 314.1431, gefunden: 314.1417 [M(Base)] $^+$.

N*-(4-(4-Fluorphenoxy)phenyl)-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-carbamid (**64**)*Schl-28041** $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$ $M = 358.41 \text{ g/mol}$

Das Produkt **64** wurde nach AAV 3a.2 aus Schl-28025 (**52**, 183 mg, 0.53 mmol), 2-Bromethanol (**53**, 69 mg, 0.40 mL, 0.53 mmol) und K_2CO_3 (140 mg, 1.06 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus Toluol als farbloser Feststoff (102 mg, 0.28 mmol, 54%) erhalten.

Smp.: 130-134 °C.

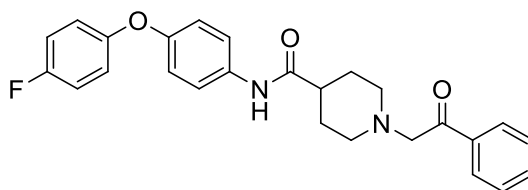
^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.60-1.74 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 1.98-2.03 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 2.28 (m_c , 1H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 2.40 (m_c , 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 2.93-2.96 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 3.48-3.52 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 4.39 (m_c , 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 6.92-7.02 (m, 4H, H_{Ar}), 7.16-7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 9.84 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.4 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 42.8 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 53.2 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 58.5 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 60.5 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 116.4 (d, $J_{\text{C,F}} = 23.1 \text{ Hz}$, 2CH_{Ar}), 118.9 (2CH_{Ar}), 119.7 (d, $J_{\text{C,F}} = 7.7 \text{ Hz}$, 2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 151.9 (C_{Ar}), 153.4 (C_{Ar}), 157.8 (d, $J_{\text{C,F}} = 238.9 \text{ Hz}$, F-C_{Ar}), 173.3 (NH-C(O)-CH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3279 (m), 2947 (w), 2804 (w), 1650 (s), 1606 (w), 1496 (s), 1212 (s), 1031 (m), 832 (m), 807 (m), 513 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 359 [M+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$: 358.1692, gefunden: 358.1700 [M] $^+$.

N*-(4-(4-Fluorphenoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl)piperidin-4-carbamid (**56**)*Schl-28045** $C_{26}H_{25}FN_2O_3$

M = 432.49 g/mol

Das Produkt **56** wurde nach AAV 3a.1 aus Schl-28025 (**52**, 183 mg, 0.53 mmol), 2-Bromacetophenon (103 mg, 0.53 mmol) und K_2CO_3 (140 mg, 1.06 mmol) dargestellt und als hellgelber Feststoff (142 mg, 0.33 mmol, 63%) erhalten.

Smp.: 158-162 °C.

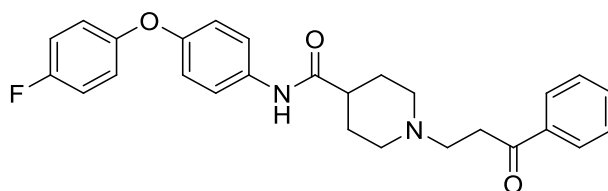
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.61-1.75 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$); C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$, 2.14-2.19 (m, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.30 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.93-2.96 (m, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.82 (s, 2H, N-CH $_2$ -C(O)-Ar), 6.93-7.01 (m, 4H, H_{Ar}), 7.17-7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59-7.65 (m, 3H, H_{Ar}), 7.99-8.01 (m, 2H, H_{Ar}), 9.85 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.5 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.6 (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 52.6 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 64.3 (N-CH $_2$ -C(O)-Ar), 116.4 (d, $J_{C,F}$ = 23.1 Hz, 2CH_{Ar}), 118.9 (2CH_{Ar}), 119.7 (d, $J_{C,F}$ = 7.7 Hz, 2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 151.9 (C_{Ar}), 153.4 (C_{Ar}), 157.8 (d, $J_{C,F}$ = 238.9 Hz, F-C_{Ar}), 173.3 (NH-C(O)-CH), 197.3 (CH $_2$ -C(O)-Ar).

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3317 (w), 2843 (w), 1686 (m), 1654 (m), 1598 (w), 1495 (vs), 1208 (s), 958 (m), 826 (s), 506 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 433 [M+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{26}H_{25}N_2O_3F$: 432.1849, gefunden: 432.1860 [M] $^+$.

N*-(4-(4-Fluorphenoxy)phenyl)-1-(3-oxo-3-phenylpropyl)piperidin-4-carbamid (**59**)*Schl-28120** $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3$

M = 446.51 g/mol

Das Produkt **59** wurde nach AAV 3a.1 aus Schl-28025 (**52**, 175 mg, 0.50 mmol), 3-Chlorpropiofenon (93 mg, 0.55 mmol) und K_2CO_3 (138 mg, 1.00 mmol) dargestellt und als farbloser Feststoff (155 mg, 0.35 mmol, 69%) erhalten.

Smp.: 135-139 °C.

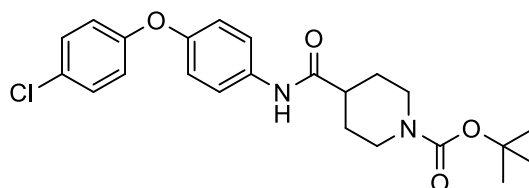
^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.56-1.75 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$; $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 1.94-2.00 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 2.28 (m, 1H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 2.68 (t, 2H, $J = 7.10$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.94-2.97 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 3.19 (t, 2H, $J = 7.10$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 6.93-7.02 (m, 4H, H_{Ar}), 7.17-7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51-7.65 (m, 5H, H_{Ar}), 7.92-7.99 (m, 2H, H_{Ar}), 9.83 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.5 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 36.0 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 42.8 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 52.7 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 53.2 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 116.4 (d, $J_{\text{C,F}} = 22.8$ Hz, 2CH_{Ar}), 118.9 (2CH_{Ar}), 119.6 (d, $J_{\text{C,F}} = 8.4$ Hz, 2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 151.9 (C_{Ar}), 153.4 (C_{Ar}), 157.8 (d, $J_{\text{C,F}} = 238.7$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar-F}}$), 173.3 (NH-C(O)-CH), 199.4 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3588 (w), 2948 (w), 2820 (w), 1673 (s), 1549 (m), 1494 (vs), 1377 (w), 1315 (w), 1252 (m), 1242 (m), 1207 (s), 1086 (w), 958 (w), 831 (m), 749 (s), 689 (m), 531 (m), 517 (m), 501 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$: 446.2006, gefunden: 446.2017 $[\text{M}]^+$.

tert*-Butyl-4-(4-(4-chlorphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (196)*Schl-28044** $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4$

M = 430.92 g/mol

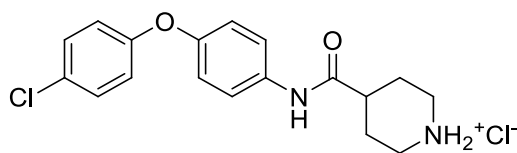
Das Produkt **196** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Chlorphenoxy)anilin (**48**, 439 mg, 2.00 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 460 mg, 2.00 mmol), EDC·HCl (572 mg, 3.00 mmol), HOBt (405 mg, 3.00 mmol) und Triethylamin (0.42 mL, 4.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (665 mg, 1.54 mmol, 77%) erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.42 (s, 9H, O-C-(CH_3) $_3$), 1.44-1.54 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH_2) $_2$), 1.76-1.79 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH_2) $_2$), 2.47-2.56 (m, 1H, C(O)-CH- CH_2), 2.78 (mc, 2H, N-(CHH-CH_2) $_2$), 3.99-4.02 (m, 2H, (N- CHH-CH_2) $_2$), 6.95-7.03 (m, 4H, H_{Ar}), 7.38-7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62-7.65 (m, 2H, H_{Ar}), 9.94 (bs, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 28.6 (O-C-(CH_3) $_3$), 28.8 (CH-($\text{CH}_2\text{-CH}_2$) $_2$), 43.3 (CH-($\text{CH}_2\text{-CH}_2$) $_2$), 44.4 (C(O)-CH-(CH_2) $_2$), 79.9 (O-C-(CH_3) $_3$), 119.6 (2 CH_{Ar}), 119.9 (2 CH_{Ar}), 121.9 (2 CH_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 129.8 (2 CH_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 153.3 (C_{Ar}), 154.8 (C_{Ar}), 156.3 (N-C(O)-O), 172.7 (NH-C(O)-CH).

4-(4-(4-Chlorphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (**178**)

Schl-28049



$C_{18}H_{20}Cl_2N_2O_2$

M = 367.27 g/mol

Das Produkt **178** wurde nach AAV 2 aus Schl-28044 (**196**, 655 mg, 1.52 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (286 mg, 0.78 mmol, 51%) erhalten.

Smp.: 132-135 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.77-1.88 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.91-1.97 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.66 (mc, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.90 (mc, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.30-3.33 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 6.94-7.03 (m, 4H, H_{Ar}), 7.38-7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.67 (m, 2H, H_{Ar}), 8.66-8.69; 9.03-9.05 (m, 2H, NH $_2^+$), 10.23 (s, 1H, NH-C(O)-CH).

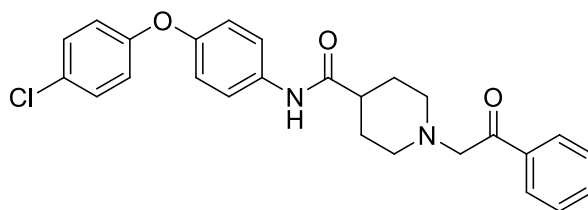
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.0 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.3 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 119.3 (2CH $_{Ar}$), 119.6 (2CH $_{Ar}$), 120.9 (2CH $_{Ar}$), 126.6 (C_{Ar}), 129.7 (2CH $_{Ar}$), 135.5 (C_{Ar}), 151.2 (C_{Ar}), 156.4 (C_{Ar}), 172.0 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3387 (w), 2943 (s), 2833 (w), 1666 (m), 1544 (m), 1504 (s), 1479 (vs), 1224 (vs), 828 (m), 816 (m), 519 (s), 501 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 331 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{18}H_{19}ClN_2O_2$: 330.1135, gefunden: 330.1135 [M(Base)] $^+$.

N*-(4-(4-Chlorphenoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl)piperidin-4-carbamid (57)*Schl-28053** $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$

M = 448.94 g/mol

Das Produkt **57** wurde nach AAV 3a.1 aus Schl-28049 (**178**, 183 mg, 0.50 mmol), 2-Bromacetophenon (100 mg, 0.55 mmol) und K_2CO_3 (138 mg, 1.00 mmol) dargestellt und als hellgelber Feststoff (209 mg, 0.47 mmol, 94%) erhalten.

Smp.: 180-183 °C.

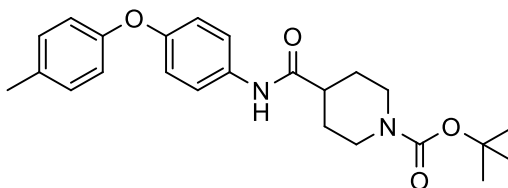
^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.62-1.77 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.16-2.21 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 2.32 (m_c , 1H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 2.95-2.97 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 3.83 (s, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-C(O)}$), 6.95-7.01 (m, 4H, H_{Ar}), 7.38-7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51-7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.66 (m, 3H, H_{Ar}), 8.00-8.02 (m, 2H, H_{Ar}), 9.88 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.4 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 39.9 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 52.6 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 64.3 ($\text{N-CH}_2\text{-C(O)}$), 119.3 (2CH_{Ar}), 119.6 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 151.0 (C_{Ar}), 156.5 (C_{Ar}), 173.3 (NH-C(O)-CH), 197.3 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-Ar}$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3335 (w), 2841 (w), 1687 (s), 1652 (s), 1525 (s), 1506 (vs), 1485 (vs), 1235 (s), 1217 (vs), 956 (s), 825 (s), 654 (s), 524 (s), 503 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$: 448.1554, gefunden: 448.1541 $[\text{M}]^+$.

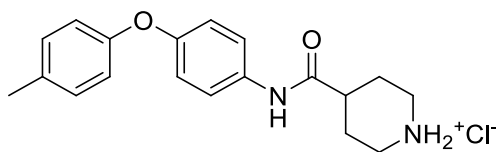
tert*-Butyl-4-(4-(*p*-tolylloxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (**197**)*Schl-28059** $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$

M = 410.51 g/mol

Das Produkt **197** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Methylphenoxy)anilin (**49**, 399 mg, 2.00 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 459 mg, 2.00 mmol), EDC·HCl (572 mg, 3.00 mmol), HOBT (405 mg, 3.00 mmol) und Triethylamin (202 mg, 0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als hellgrauer Feststoff (574 mg, 1.40 mmol, 70%) erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.47 (s, 9H, O-C-(CH_3)₃), 1.69-1.79 (m, 2H, C(O)-CH-CHH-CH₂; C(O)-CH-CHH-CH₂), 1.88-1.91 (m, 2H, C(O)-CH-CHH-CH₂; C(O)-CH-CHH-CH₂), 2.32-2.41 (m, 4H, C(O)-CH-CH₂; Ar-CH₃), 2.75-2.82 (m, 2H, N-CHH-CH₂; N-CHH-CH₂), 4.18-4.20 (m, 2H, N-CHH-CH₂; N-CHH-CH₂), 6.86-6.90 (m, 2H, H_{Ar}), 6.93-6.97 (m, 2H, H_{Ar}), 7.11-7.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20 (bs, 1H, C(O)-NH-Ar), 7.42-7.46 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 20.2 (Ar-CH₃), 28.1 (O-C-(CH_3)₃), 28.2 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 39.8 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 42.6 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 78.7 (O-C-(CH_3)₃), 118.1 (2CH_{Ar}), 118.9 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 130.3 (2CH_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}), 154.0 (C_{Ar}), 155.0 (N-C(O)-O), 172.9 (NH-C(O)-CH).

4-(4-(*p*-Tolyloxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (176)**Schl-28069** $C_{19}H_{23}ClN_2O_2$

M = 346.85 g/mol

Das Produkt **176** wurde nach AAV 2 aus Schl-28059 (**197**, 982 mg, 2.39 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als hellgrauer Feststoff (722 mg, 2.08 mmol, 87%) erhalten.

Smp.: 222-224 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.78-1.98 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$, 2.27 (s, 3H, Ar-CH $_3$), 2.66 (m, 1H, C(O)-CH-CH $_2$), 2.86-2.93 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.29-3.33 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 6.84-6.95 (m, 4H, H_{Ar}), 7.15-7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 8.92 (bs, 2H, NH $_2^+$), 10.16 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

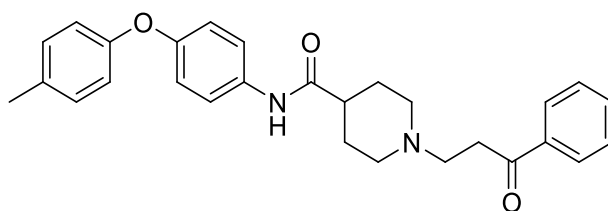
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 20.1 (Ar-CH $_3$), 25.0 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.3 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 118.0 (2CH $_{Ar}$), 118.8 (2CH $_{Ar}$), 120.8 (2CH $_{Ar}$), 130.2 (2CH $_{Ar}$), 132.0 (C_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 152.2 (C_{Ar}), 154.9 (C_{Ar}), 171.8 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3410 (w), 2945 (w), 2510 (w), 1661 (m), 1551 (m), 1497 (s), 1231 (vs), 1207 (m), 823 (m), 593 (m), 531 (m), 510 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 311 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{19}H_{22}N_2O_2$: 310.1681, gefunden: 310.1677 [M(Base)] $^+$.

N*-(4-(*p*-toloxy)phenyl)-1-(3-oxo-3-phenylpropyl)piperidin-4-carbamid (**60**)*Schl-28121** $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ $M = 442.55 \text{ g/mol}$

Das Produkt **60** wurde nach AAV 3b aus Schl-28069 (**176**, 221 mg, 0.50 mmol), 3-Chlorpropioiophenon (93 mg, 0.55 mmol) und K_2CO_3 (138 mg, 1.00 mmol) dargestellt und als farbloser Feststoff (143 mg, 0.32 mmol, 64%) erhalten.

Smp.: 151-154 °C.

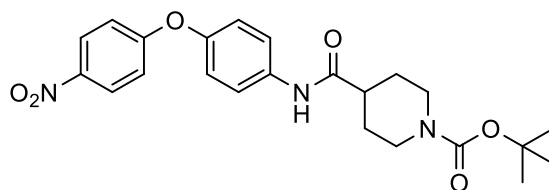
^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.56-1.75 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$); $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$, 1.94-2.00 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 2.25-2.31 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$; Ar-CH_3), 2.68 (t, 2H, $J = 7.10 \text{ Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.94-2.97 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 3.19 (t, 2H, $J = 7.10 \text{ Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 6.82-6.92 (m, 4H, H_{Ar}), 7.15-7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51-7.65 (m, 5H, H_{Ar}), 7.98-8.00 (m, 2H, H_{Ar}), 9.81 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 20.1 (Ar-CH_3), 28.5 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 36.0 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 42.8 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 52.7 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 53.2 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 118.0 (2CH_{Ar}), 118.8 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 130.2 (2CH_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 152.0 (C_{Ar}), 155.0 (C_{Ar}), 173.2 (NH-C(O)-CH), 199.4 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3535 (w), 2955 (w), 2816 (w), 1668 (s), 1599 (w), 1532 (m), 1498 (s), 1448 (m), 1232 (s), 1214 (s), 1189 (m), 1125 (m), 957 (m), 880 (m), 849 (s), 743 (s), 690 (s), 491 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$: 442.2256, gefunden: 442.2270 $[\text{M}]^+$.

tert*-Butyl-4-(4-(4-nitrophenoxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (198)*Schl-28036** $C_{23}H_{27}N_3O_6$

M = 441.48 g/mol

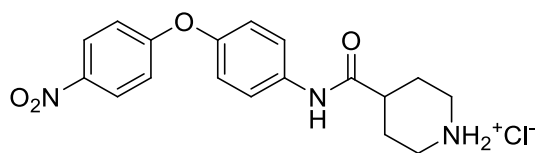
Das Produkt **198** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 690 mg, 3.00 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 690 mg, 3.00 mmol), EDC·HCl (863 mg, 4.50 mmol), HOBT (608 mg, 4.50 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als blassgelber Feststoff (930 mg, 2.11 mmol, 70%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.47 (s, 9H, O-C-(CH_3)₃), 1.70-1.81 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH_2)₂), 1.90-1.93 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH_2)₂), 2.37-2.45 (m, 1H, C(O)-CH- CH_2), 2.77-2.83 (m, 2H, N-(CHH-CH_2)₂), 4.19-4.22 (m, 2H, N-(CHH-CH_2)₂), 6.97-7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.04-7.08 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 (bs, 1H, C(O)-NH-Ar), 7.58-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 8.17-8.21 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 28.6 (O-C-(CH_3)₃), 28.7 (CH-($\text{CH}_2\text{-CH}_2$)₂), 43.3 (C(O)-CH-(CH_2)₂), 44.4 (CH-($\text{CH}_2\text{-CH}_2$)₂), 80.0 (O-C-(CH_3)₃), 116.9 (2 CH_{Ar}), 121.4 (2 CH_{Ar}), 121.9 (2 CH_{Ar}), 126.1 (2 CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 150.9 (C_{Ar}), 154.8 (N-C(O)-O), 163.6 (C_{Ar}), 172.9 (NH-C(O)-CH).

4-(4-(4-Nitrophenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (**189**)

Schl-28038



$C_{18}H_{20}ClN_3O_4$

$M = 377.82 \text{ g/mol}$

Das Produkt **189** wurde nach AAV 2 aus Schl-28036 (**198**, 1026 mg, 2.32 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (832 mg, 2.20 mmol, 95%) erhalten.

Smp.: 240-243 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.80-1.91 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.96-2.00 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.71 (m_c, 1H, C(O)-CH-CH $_2$), 2.87-2.95 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.31-3.34 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 7.07-7.11 (m, 2H, H_{Ar}), 7.12-7.16 (m, 2H, H_{Ar}), 7.73-7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 8.21-8.25 (m, 2H, H_{Ar}), 8.80-8.82; 9.16 (m, 2H, NH $_2^+$), 10.37 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.6 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.9 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 117.4 (2CH_{Ar}), 121.5 (2CH_{Ar}), 121.6 (2CH_{Ar}), 126.7 (2CH_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 142.6 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}), 163.9 (C_{Ar}), 172.7 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

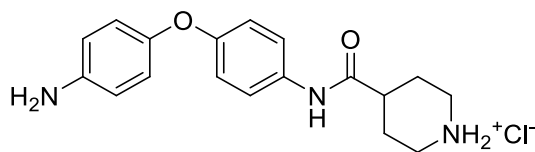
IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3618 (w), 3415 (m), 2943 (m), 2801 (m), 2512 (w), 1609 (m), 1557 (m), 1502 (s), 1342 (s), 1264 (s), 848 (s), 515 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 342 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{18}H_{19}N_3O_4$: 341.1376, gefunden: 341.1360 [M(Base)] $^+$.

4-(4-(4-Aminophenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (**190**)

Schl-28052



$C_{18}H_{22}ClN_3O_2$

$M = 347.84 \text{ g/mol}$

Das Produkt **190** wurde nach AAV 6 aus Schl-28038 (**189**, 248 mg, 0.66 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus DCM/MeOH 1:1 als beiger Feststoff (90 mg, 0.26 mmol, 39%) erhalten.

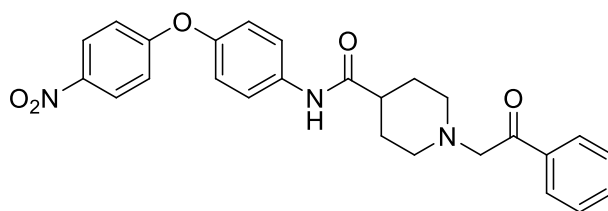
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.76-1.86 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.92-1.96 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.61 (m_c, 1H, C(O)-CH-CH $_2$), 2.87-2.95 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.28-3.35 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 4.93 (bs, 2H, Ar-NH $_2$), 6.53-6.58 (m, 2H, H_{Ar}), 6.70-6.74 (m, 2H, H_{Ar}), 6.80-6.82 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 8.76 (m, 2H, NH $_2^+$), 9.98 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.1 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.3 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 114.9 (2CH $_{\text{Ar}}$), 117.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.3 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 133.5 (C $_{\text{Ar}}$), 145.1 (C $_{\text{Ar}}$), 146.3 (C $_{\text{Ar}}$), 154.4 (C $_{\text{Ar}}$), 171.7 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

MS (ESI): m/z (%) = 312 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{18}H_{21}N_3O_2$: 311.1634, gefunden: 311.1618 [M(Base)] $^+$.

N*-(4-(4-Nitrophenoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl)piperidin-4-carbamid (**58**)*Schl-28047** $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ $M = 459.49 \text{ g/mol}$

Das Produkt **58** wurde nach AAV 3a.1 aus Schl-28038 (**189**, 189 mg, 0.50 mmol), 2-Bromacetophenon (100 mg, 0.55 mmol) und K_2CO_3 (138 mg, 1.00 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (168 mg, 0.37 mmol, 73%) erhalten.

Smp.: 161-164 °C.

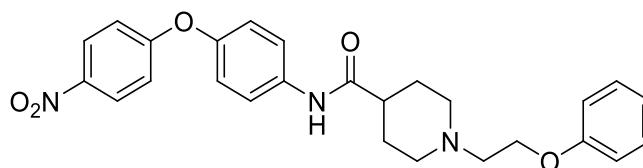
^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.63-1.78 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.16-2.24 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 2.33 (m_c , 1H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 2.95-2.97 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 3.83 (s, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.07-7.14 (m, 4H, H_{Ar}), 7.50-7.73 (m, 5H, H_{Ar}), 8.00-8.02 (m, 2H, H_{Ar}), 8.22-8.24 (m, 2H, H_{Ar}), 9.97 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.4 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 42.6 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 52.6 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 64.3 ($\text{N-CH}_2\text{-C(O)}$), 116.8 (2CH_{Ar}), 120.9 (4CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 135.9 (CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 163.4 (C_{Ar}), 173.5 (NH-C(O)-CH), 197.3 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-Ar}$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3376 (w), 2928 (w), 1681 (m), 1507 (vs), 1488 (s), 1342 (vs), 1256 (s), 1237 (vs), 1110 (s), 875 (m), 848 (s), 748 (m), 688 (m), 518 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 460 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$: 460.1872, gefunden: 460.1919 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

N*-(4-(4-Nitrophenoxy)phenyl)-1-(2-phenoxyethyl)piperidin-4-carbamid (**63**)*Schl-28048** $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ $M = 461.51 \text{ g/mol}$

Das Produkt **63** wurde nach AAV 3a.1 aus Schl-28038 (**189**, 189 mg, 0.50 mmol), 2-Phenoxyethylbromid (120 mg, 0.55 mmol) und K_2CO_3 (138 mg, 1.00 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (91 mg, 0.20 mmol, 39%) erhalten.

Smp.: 83-85 °C.

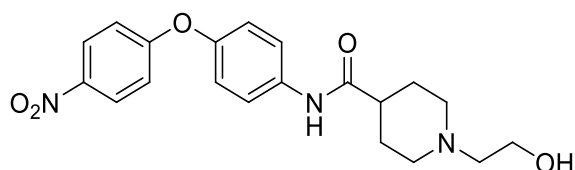
^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.63-1.79 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$); $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$, 2.05-2.10 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 2.32 (m_c , 1H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 2.70 (m_c , 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 2.99-3.02 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 4.07 (m_c , 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 6.90-6.95 (m, 3H, H_{Ar}), 7.07-7.13 (m, 4H, H_{Ar}), 7.26-7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.70-7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 8.22-8.24 (m, 2H, H_{Ar}), 9.95 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.5 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 42.8 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 53.1 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 56.9 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 65.5 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 114.5 (2CH_{Ar}), 116.8 (2CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 142.0 (CH_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 158.5 (C_{Ar}), 163.4 (C_{Ar}), 173.5 (NH-C(O)-CH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3605 (w), 2942 (w), 1659 (m), 1505 (vs), 1487 (s), 1338 (s), 1238 (vs), 841 (s), 764 (s), 746 (s), 515 (s), 487 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$: 461.1951, gefunden: 461.1947 $[\text{M}]^+$.

N*-(4-(4-Nitrophenoxy)phenyl)-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-carbamid (65)*Schl-28050** $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ $M = 385.41 \text{ g/mol}$

Das Produkt **65** wurde nach AAV 3a.2 aus Schl-28038 (**189**, 189 mg, 0.50 mmol), 2-Bromethanol (**53**, 69 mg, 0.40 mL, 0.53 mmol) und K_2CO_3 (138 mg, 1.00 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus Toluol als hellgelber Feststoff (130 mg, 0.34 mmol, 67%) erhalten.

Smp.: 218-221 °C.

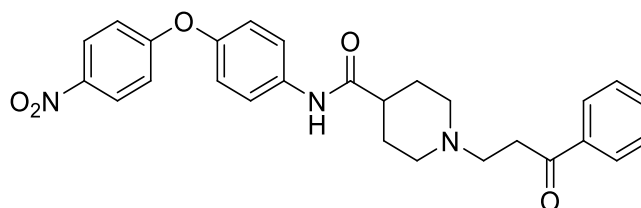
^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.61-1.76 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$; $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 1.94-2.00 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 2.29 (m_c , 1H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 2.38 (m_c , 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 2.91-2.94 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 3.47-3.52 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 4.34 (m_c , 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 7.06-7.18 (m, 4H, H_{Ar}), 7.69-7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 8.20-8.25 (m, 2H, H_{Ar}), 9.95 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.5 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 42.9 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 53.2 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 58.6 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 60.6 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 116.8 (2CH_{Ar}), 120.9 (4CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 163.4 (C_{Ar}), 173.6 (NH-C(O)-CH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3282 (w), 2945 (w), 1651 (m), 1507 (vs), 1488 (s), 1343 (s), 1258 (s), 1237 (s), 1113 (m), 844 (s), 748 (m), 517 (m), 494 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$: 385.1638, gefunden: 385.1635 $[\text{M}]^+$.

N*-(4-(4-Nitrophenoxy)phenyl)-1-(3-oxo-3-phenylpropyl)piperidin-4-carbamid (61)*Schl-28117**C₂₇H₂₇N₃O₅

M = 473.52 g/mol

Das Produkt **61** wurde nach AAV 3b aus Schl-28038 (**189**, 302 mg, 0.80 mmol), 3-Chlorpropioiphenon (135 mg, 0.88 mmol) und K₂CO₃ (221 mg, 1.60 mmol) dargestellt und als hellgelber Feststoff (252 mg, 0.53 mmol, 67%) erhalten.

Smp.: 183 °C (unter Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.58-1.81 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂); C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 1.95-2.01 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 2.31 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.10 Hz, N-CH₂-CH₂-C(O)), 2.95-2.98 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 3.20 (t, 2H, *J* = 7.10 Hz, N-CH₂-CH₂-C(O)), 7.07-7.14 (m, 4H, *H*_{Ar}), 7.51-7.55 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.62-7.66 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.70-7.72 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.98-8.00 (m, 2H, *H*_{Ar}), 8.22-8.25 (m, 2H, *H*_{Ar}), 9.95 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 28.5 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 36.0 (N-CH₂-CH₂-C(O)), 42.9 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 52.7 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 53.2 (N-CH₂-CH₂-C(O)), 116.8 (2CH_{Ar}), 120.9 (4CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 163.4 (C_{Ar}), 173.5 (NH-C(O)-CH), 199.4 (N-CH₂-CH₂-C(O)).

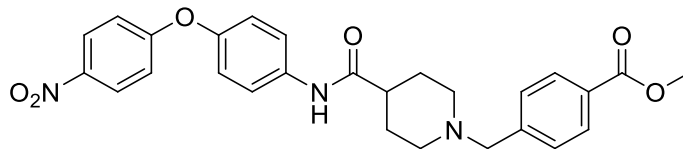
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3268 (w), 1675 (m), 1655 (s), 1588 (m), 1506 (s), 1486 (s), 1345 (s), 1234 (vs), 1112 (s), 967 (s), 847 (s), 748 (s), 689 (s), 518 (m).

MS (ESI): *m/z* (%) = 474 [M+H]⁺ (100).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₇H₂₈N₃O₅: 474.2030, gefunden: 474.2053 [M+H]⁺.

Methyl-4-((4-(4-(4-nitrophenoxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-yl)-methyl)benzoat (67)

Schl-28234



$C_{27}H_{27}N_3O_6$

$M = 489.52 \text{ g/mol}$

Das Produkt **67** wurde nach AAV 3b aus Schl-28038 (**189**, 302 mg, 0.80 mmol), Methyl-4-(brommethyl)benzoat (201 mg, 0.88 mmol) und K_2CO_3 (224 mg, 1.60 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH/Triethylamin 95:4.9:0.1) als gelber Feststoff (157 mg, 0.32 mmol, 40%) erhalten.

Smp.: 164-166 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.64-1.78 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$); C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.98-2.03 (m, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.33 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 2.85-2.88 (m, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.55 (s, 2H, N-CH $_2$ -Ar), 3.87 (s, 3H, O-CH $_3$), 7.06-7.14 (m, 4H, H_{Ar}), 7.46-7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.70-7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.92-7.94 (m, 2H, H_{Ar}), 8.21-8.25 (m, 2H, H_{Ar}), 9.98 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.5 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.8 (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 52.0 (O-CH $_3$), 52.7 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 61.8 (N-CH $_2$ -C(O)), 116.8 (2CH $_{Ar}$), 120.9 (2CH $_{Ar}$), 121.0 (2CH $_{Ar}$), 126.1 (2CH $_{Ar}$), 128.8 (2CH $_{Ar}$), 128.2 (C $_{Ar}$), 129.2 (2CH $_{Ar}$), 136.9 (C $_{Ar}$), 142.0 (C $_{Ar}$), 144.5 (C $_{Ar}$), 149.1 (C $_{Ar}$), 163.4 (C $_{Ar}$), 166.1 (Ar-C(O)-O-CH $_3$), 173.5 (NH-C(O)-CH).

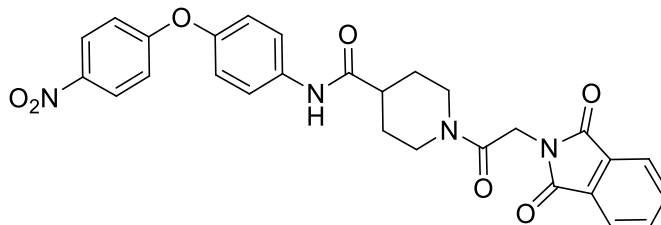
IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3408 (w), 2955 (w), 1723 (s), 1656 (m), 1588 (m), 1515 (s), 1505 (s), 1345 (s), 1266 (vs), 1236 (s), 1105 (s), 842 (m), 752 (m), 515 (m), 491 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 490 [M+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{27}H_{27}N_3O_6$: 489.1900, gefunden: 489.1875 [M] $^+$.

**1-((1,3-Dioxisoindolin-2-yl)acetyl)-*N*-(4-(4-nitrophenoxy)phenyl)-
piperidin-4-carbamid (89)**

Schl-28116



$C_{28}H_{24}N_4O_7$

$M = 528.51 \text{ g/mol}$

Das Produkt **89** wurde nach AAV 1a aus Schl-28038 (**189**, 189 mg, 0.50 mmol), *N*-Phthaloylglycin (103 mg, 0.50 mmol), EDC·HCl (144 mg, 0.75 mmol), HOBT (103 mg, 0.75 mmol) und Triethylamin (101 mg, 0.14 mL, 1.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (181 mg, 0.34 mmol, 68%) erhalten.

Smp.: 224 °C (unter Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.45-1.54 (m, 1H, C(O)-CH-CHH-CH₂), 1.67-1.77 (m, 1H, C(O)-CH-CHH-CH₂), 1.84-1.92 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.60-2.76 (m, 2H, C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂; N-CHH-CH₂), 3.17-3.23 (m, 1H, N-CHH-CH₂), 4.03-4.07 (m, 1H, N-CHH-CH₂), 4.30-4.33 (m, 1H, N-CHH-CH₂), 4.56 (m_c, 2H, N-C(O)-CH₂-N), 7.08-7.16 (m, 4H, H_{Ar}), 7.72-7.74 (m, 2H, H_{Ar}), 7.87-7.94 (m, 4H, H_{Ar}), 8.22-8.25 (m, 2H, H_{Ar}), 10.08 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.5 (CH-CH₂-CH₂), 29.1 (CH-CH₂-CH₂), 31.2 (CH-CH₂-CH₂), 41.7 (CH-CH₂-CH₂), 42.9 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 44.1 (N-C(O)-CH₂-N), 117.4 (4CH_{Ar}), 121.5 (2CH_{Ar}), 121.6 (2CH_{Ar}), 123.8 (2CH_{Ar}), 126.7 (2CH_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 142.6 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}), 163.9 (C_{Ar}), 164.4 (N-C(O)-CH₂), 168.2 (CH₂-N-(C(O))₂), 173.4 (NH-C(O)-CH).

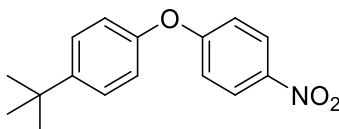
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3262 (w), 1712 (m), 1639 (m), 1524 (m), 1398 (m), 1346 (m), 1325 (m), 1259 (m), 1230 (m), 1174 (m), 1111 (s), 991 (m), 872 (s), 796 (m), 779 (m), 747 (vs), 516 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 529 [M+H]⁺ (60), 551 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{28}H_{24}N_4O_7$: 528.1645, gefunden: 528.1623 $[M]^+$.

1-*tert*-Butyl-4-(4-nitrophenoxy)benzen (199) ◇

Schl-28186



$C_{16}H_{17}NO_3$

$M = 271.31 \text{ g/mol}$

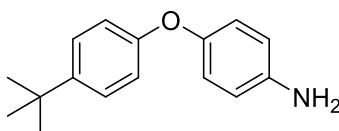
Das Produkt **199** wurde nach AAV 4 aus 4-*tert*-Butylphenol (758 mg, 5.04 mmol), 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**, 800 mg, 5.67 mmol) und K_2CO_3 (906 mg, 6.56 mmol) dargestellt und nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Waschen mit H_2O als gelber Feststoff (678 mg, 2.50 mmol, 50%) erhalten.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 1.35 (s, 9H, C-(CH_3)₃), 6.95-7.05 (m, 4H, H_{Ar}), 7.42-7.45 (m, 2H, H_{Ar}), 8.18-8.21 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 31.6 (C-(CH_3)₃), 34.7 (C-(CH_3)₃), 117.0 (2 CH_{Ar}), 120.2 (2 CH_{Ar}), 126.0 (2 CH_{Ar}), 127.3 (2 CH_{Ar}), 142.6 (C_{Ar}), 148.6 (C_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}), 163.8 (C_{Ar}).

4-(4-*tert*-Butylphenoxy)anilin (200) ◇

Schl-28212



$C_{16}H_{19}NO$

$M = 241.33 \text{ g/mol}$

Das Produkt **200** wurde nach AAV 5 aus Schl-28186 (**199**, 678 mg, 2.50 mmol) und $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (2820 mg, 12.50 mmol) dargestellt und nach Reinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 95:5) als rotes Öl (369 mg, 1.53 mmol, 61%) erhalten. Die Aufreinigung

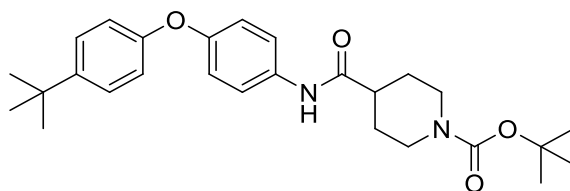
war nicht vollständig möglich, aufgrund der hohen Oxidationsempfindlichkeit des Produktes wurde die Substanz direkt weiter umgesetzt (ca. 10% Verunreinigung lt. NMR, bei der Berechnung der Ausbeute berücksichtigt).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.25 (s, 9H, C-(CH $_3$) $_3$), 4.92 (s, 2H, NH $_2$), 6.55-6.59 (m, 2H, H_{Ar}), 6.72-6.78 (m, 4H, H_{Ar}), 7.28-7.31 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 31.3 (C-(CH $_3$) $_3$), 33.8 (C-(CH $_3$) $_3$), 114.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 116.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.7 (2CH $_{\text{Ar}}$), 126.2 (2CH $_{\text{Ar}}$), 144.0 (C $_{\text{Ar}}$), 145.2 (C $_{\text{Ar}}$), 145.8 (C $_{\text{Ar}}$), 154.9 (C $_{\text{Ar}}$).

***tert*-Butyl-4-(4-(4-*tert*-butylphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (**201**)**

Schl-28214



$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$

$M = 452.59 \text{ g/mol}$

Das Produkt **201** wurde nach AAV 1a aus Schl-28212 (**200**, 369 mg, 1.53 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 350 mg, 1.53 mmol), HBTU (696 mg, 1.84 mmol) und Triethylamin (309 mg, 0.42 mL, 3.06 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als rötliches Öl (532 mg, 1.16 mmol, 76%) erhalten.

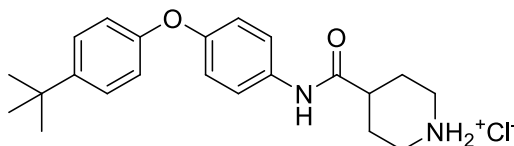
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.27 (s, 9H, Ar-C-(CH $_3$) $_3$), 1.41-1.53 (m, 11H, O-C-(CH $_3$) $_3$; C(O)-CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 1.75-1.78 (m, 2H, C(O)-CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 2.46-2.55 (m, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.77 (mc, 2H, N-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 3.98-4.01 (m, 2H, N-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 6.86-6.96 (m, 4H, H_{Ar}), 7.35-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 9.90 (s, 1H, (NH-C(O)-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.1 (O-C-(CH $_3$) $_3$), 28.2 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 31.2 (Ar-C-(CH $_3$) $_3$), 34.0 (Ar-C-(CH $_3$) $_3$), 42.6 (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$; CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$),

78.6 (O-C-(CH₃)₃), 117.4 (2CH_{Ar}), 119.1 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 126.5 (2CH_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 145.2 (C_{Ar}), 151.9 (C_{Ar}), 153.8 (C_{Ar}), 155.0 (N-C(O)-O), 172.7 (NH-C(O)-CH).

4-(4-(4-*tert*-Butylphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (177)

Schl-28221



C₂₂H₂₉ClN₂O₂

M = 388.93 g/mol

Das Produkt **177** wurde nach AAV 2 aus Schl-28214 (**201**, 509 mg, 1.12 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als farbloser Feststoff (63 mg, 0.16 mmol, 15%) erhalten.

Smp.: 140-143 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.26 (s, 9H, Ar-C-(CH₃)₃), 1.77-1.97 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂; C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.64 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.86-2.93 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 3.29-3.35 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 6.85-6.97 (m, 4H, H_{Ar}), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 8.78 (bs, 2H, NH₂⁺), 10.12 (s, 1H, (NH-C(O)-CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 25.1 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 31.2 (Ar-C-(CH₃)₃), 34.0 (Ar-C-(CH₃)₃), 42.4 (C(O)-CH-(CH₂)₂; CH-(CH₂-CH₂)₂), 117.4 (2CH_{Ar}), 119.1 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 126.6 (2CH_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 145.3 (C_{Ar}), 152.0 (C_{Ar}), 154.9 (C_{Ar}), 171.8 (NH-C(O)-CH).

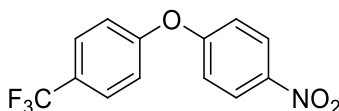
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3403 (w), 2951 (m), 2800 (m), 2727 (w), 2497 (w), 1662 (m), 1609 (m), 1554 (m), 1499 (vs), 1233 (vs), 832 (m), 593 (m), 541 (m), 505 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 353 [M(Base)+H]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{22}H_{28}N_2O_2$: 352.2151, gefunden: 352.2167 $[M(Base)]^+$.

1-Nitro-4-(4-(trifluormethyl)phenoxy)benzen (202) ◇

Schl-28176



$C_{13}H_8F_3NO_3$

$M = 283.20 \text{ g/mol}$

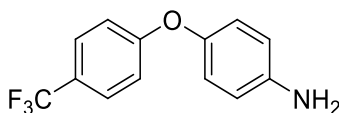
Das Produkt **202** wurde nach AAV 4 aus 4-(Trifluormethyl)phenol (818 mg, 5.04 mmol), 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**, 800 mg, 5.67 mmol) und K_2CO_3 (906 mg, 6.56 mmol) dargestellt und nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Waschen mit H_2O als gelber Feststoff (1220 mg, 4.30 mmol, 85%) erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.08-7.19 (m, 4H, H_{Ar}), 7.68-7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 8.24-8.27 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 118.3 ($2CH_{Ar}$), 120.2 ($2CH_{Ar}$), 124.0 (q, $J_{C,F} = 271.1 \text{ Hz}$ $Ar-CF_3$), 126.3 ($2CH_{Ar}$), 127.4 (q, $J_{C,F} = 33.6 \text{ Hz}$, $C_{Ar}-CF_3$), 127.9 (q, $J_{C,F} = 3.6 \text{ Hz}$, $(CH_{Ar})_2-C_{Ar}-CF_3$), 143.6 (C_{Ar}), 158.0 (C_{Ar}), 162.0 (C_{Ar}).

4-(4-(Trifluormethyl)phenoxy)anilin (203) ◇

Schl-28179



$C_{13}H_{10}F_3NO$

$M = 253.22 \text{ g/mol}$

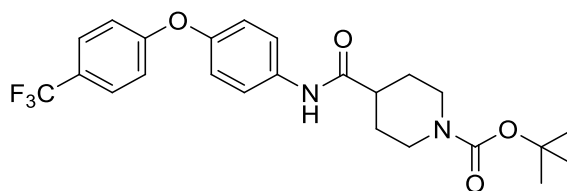
Das Produkt **203** wurde nach AAV 5 aus Schl-28176 (**202**, 1133 mg, 4.00 mmol) und $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (4518 mg, 20.00 mmol) dargestellt und als hellgelber Feststoff (955 mg, 3.77 mmol, 94%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 5.07 (s, 2H, NH_2), 6.61-6.67 (m, 2H, H_{Ar}), 6.79-6.86 (m, 2H, H_{Ar}), 6.99-7.02 (m, 2H, H_{Ar}), 7.65-7.67 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 114.9 (2CH_{Ar}), 116.3 (2CH_{Ar}), 121.3 (2CH_{Ar}), 122.0 (q, $J_{\text{C,F}} = 32.4$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CF}_3$), 124.4 (q, $J_{\text{C,F}} = 271.1$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CF}_3$), 127.1 (q, $J_{\text{C,F}} = 3.6$ Hz, $(\text{CH}_{\text{Ar}})_2\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-CF}_3$), 144.1 (C_{Ar}), 146.2 (C_{Ar}), 162.2 (C_{Ar}).

***tert*-Butyl-4-(4-(4-(trifluormethyl)phenoxy)phenylcarbamoyl)-
piperidin-1-carboxylat (204)**

Schl-28180



$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$

$M = 464.48$ g/mol

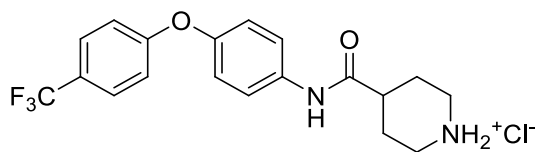
Das Produkt **204** wurde nach AAV 1a aus Schl-28179 (**203**, 886 mg, 3.50 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 806 mg, 3.50 mmol), EDC·HCl (1006 mg, 5.25 mmol), HOBT (710 mg, 5.25 mmol) und Triethylamin (707 mg, 0.97 mL, 7.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als beiger Feststoff (930 mg, 2.00 mmol, 57%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.47 (s, 9H, $\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$), 1.71-1.80 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CHH-CH}_2)_2$), 1.90-1.93 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CHH-CH}_2)_2$), 2.39 (m_c, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_2)_2$), 2.81 (m_c, 2H, $\text{N}(\text{CHH-CH}_2)_2$), 4.20 (m, 2H, $\text{N}(\text{CHH-CH}_2)_2$), 7.00-7.04 (m, 4H, H_{Ar}), 7.21 (bs, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{-NH-Ar}$), 7.53-7.56 (m, 4H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 28.6 ($\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$), 28.8 ($\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 43.3 ($\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_2)_2$), 44.5 ($\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 79.9 ($\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$), 117.7 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 121.9 (2CH_{Ar}), 124.3 (q, $J_{\text{C,F}} = 271.1$ Hz, Ar-CF_3), 125.0 (q, $J_{\text{C,F}} = 32.4$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CF}_3$), 127.3 (q, $J_{\text{C,F}} = 3.6$ Hz, $(\text{CH}_{\text{Ar}})_2\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-CF}_3$), 134.5 (C_{Ar}), 152.1 (C_{Ar}), 154.8 ($\text{N-C}(\text{O})\text{-O}$), 160.9 (C_{Ar}), 172.7 ($\text{NH-C}(\text{O})\text{-CH}$).

4-(4-(4-(Trifluormethyl)phenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (**179**)

Schl-28182



$C_{19}H_{20}ClN_3O_2$

$M = 357.83 \text{ g/mol}$

Das Produkt **179** wurde nach AAV 2 aus Schl-28180 (**204**, 900 mg, 1.94 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als beiger Feststoff (688 mg, 1.72 mmol, 89%) erhalten.

Smp.: 185-187 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.80-1.99 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$); C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$, 2.64-2.70 (m, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.88-2.94 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.31-3.34 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 7.08-7.10 (m, 4H, H_{Ar}), 7.68-7.73 (m, 4H, H_{Ar}), 8.82 (bs, 2H, NH $_2^+$), 10.23 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

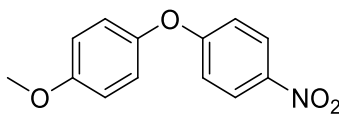
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.1 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.3 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 117.3 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.6 (2CH $_{\text{Ar}}$), 121.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 122.9 (q, $J_{\text{C,F}} = 31.8 \text{ Hz}$, C $_{\text{Ar}}$ -CF $_3$), 124.3 (q, $J_{\text{C,F}} = 271.7 \text{ Hz}$, Ar-CF $_3$), 127.4 (q, $J_{\text{C,F}} = 3.9 \text{ Hz}$, (CH $_{\text{Ar}}$) $_2$ -C $_{\text{Ar}}$ -CF $_3$), 136.2 (C $_{\text{Ar}}$), 150.0 (C $_{\text{Ar}}$), 161.0 (C $_{\text{Ar}}$), 172.0 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3464 (w), 3267 (w), 2992 (w), 2802 (w), 1688 (m), 1650 (m), 1602 (m), 1526 (m), 1502 (s), 1410 (m), 1324 (s), 1239 (s), 1162 (s), 1122 (s), 1102 (s), 1165 (s), 1013 (m), 957 (m), 835 (s), 723 (m), 581 (m), 514 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 365 [M(Base)+H] $^+$ (100).

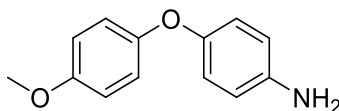
HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{19}H_{19}N_2O_2F_3$: 364.1399, gefunden: 364.1387 [M(Base)] $^+$.

1-Methoxy-4-(4-nitrophenoxy)benzen (205) ◇**Schl-28171** $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ $M = 245.23 \text{ g/mol}$

Das Produkt **205** wurde nach AAV 4 aus 4-Methoxyphenol (626 mg, 5.04 mmol), 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**, 800 mg, 5.67 mmol) und K_2CO_3 (906 mg, 6.56 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (1040 mg, 4.24 mmol, 84%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.84 (s, 3H, O- CH_3), 6.93-7.05 (m, 6H, H_{Ar}), 8.16-8.20 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 55.8 (O- CH_3), 115.4 (2 CH_{Ar}), 116.5 (2 CH_{Ar}), 122.0 (2 CH_{Ar}), 126.1 (2 CH_{Ar}), 142.4 (C_{Ar}), 147.9 (C_{Ar}), 157.3 (C_{Ar}), 164.3 (C_{Ar}).

4-(4-Methoxyphenoxy)anilin (206) ◇**Schl-28216** $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $M = 215.25 \text{ g/mol}$

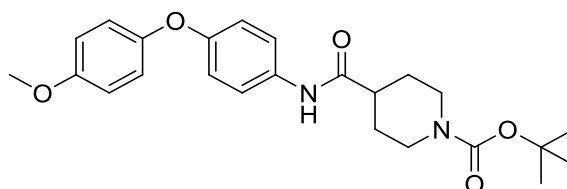
Das Produkt **206** wurde nach AAV 5 aus Schl-28171 (**205**, 736 mg, 3.00 mmol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3385 mg, 15.00 mmol) dargestellt und als hellgelber Feststoff (366 mg, 1.70 mmol, 57%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 3.70 (s, 3H, O- CH_3), 4.87 (bs, 2H, NH_2), 6.53-6.57 (m, 2H, H_{Ar}), 6.68-6.71 (m, 2H, H_{Ar}), 6.80-6.89 (m, 4H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 55.4 (O-CH $_3$), 114.7 (2CH $_{\text{Ar}}$), 114.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 118.2 (2CH $_{\text{Ar}}$), 119.9 (2CH $_{\text{Ar}}$), 144.8 (C $_{\text{Ar}}$), 147.0 (C $_{\text{Ar}}$), 152.1 (C $_{\text{Ar}}$), 154.4 (C $_{\text{Ar}}$).

***tert*-Butyl-4-(4-(4-methoxyphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (207)**

Schl-28218



$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$

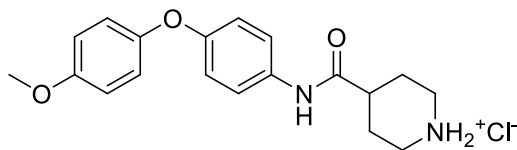
M = 426.51 g/mol

Das Produkt **207** wurde nach AAV 1d aus Schl-28216 (**206**, 215 mg, 1.00 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 230 mg, 1.00 mmol), HBTU (455 mg, 1.20 mmol) und Triethylamin (202 mg, 0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als farbloser Feststoff (320 mg, 0.75 mmol, 75%) erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.41-1.53 (m, 11H, O-C-(CH $_3$) $_3$); C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$, 1.74-1.77 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.45-2.54 (m, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.76 (m $_c$, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.73 (s, 3H, CH $_3$ -O-Ar), 3.97-4.00 (m, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 6.87-6.94 (m, 6H, H_{Ar}), 7.55-7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 9.87 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.1 (O-C-(CH $_3$) $_3$), 28.2 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.5 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 55.4 (CH $_3$ -O-Ar), 78.6 (O-C-(CH $_3$) $_3$), 115.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 118.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 119.9 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.7 (2CH $_{\text{Ar}}$), 134.5 (C $_{\text{Ar}}$), 150.2 (C $_{\text{Ar}}$), 153.1 (C $_{\text{Ar}}$), 153.8 (N-C(O)-O), 155.3 (C $_{\text{Ar}}$), 172.7 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(4-Methoxyphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (180)**Schl-28229** $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $M = 362.85 \text{ g/mol}$

Das Produkt **180** wurde nach AAV 2 aus Schl-28218 (**207**, 300 mg, 0.70 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als farbloser Feststoff (200 mg, 0.55 mmol, 79%) erhalten.

Smp.: 237-239 °C.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.77-1.97 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$); C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$, 2.64 (m $_c$, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.86-2.93 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.30-3.33 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.74 (s, 3H, CH $_3$ -O-Ar), 6.88-6.94 (m, 6H, H_{Ar}), 7.56-7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 8.81 (bs, 2H, NH $_2^+$), 10.09 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

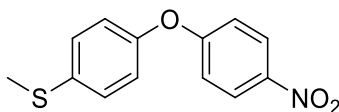
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.1 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.4 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 55.4 (CH $_3$ -O-Ar), 115.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 118.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 119.9 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.9 (2CH $_{\text{Ar}}$), 134.3 (C_{Ar}), 150.2 (C_{Ar}), 153.2 (C_{Ar}), 155.3 (C_{Ar}), 171.8 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3480 (w), 2951 (m), 2794 (m), 2729 (w), 2513 (w), 1656 (m), 1551 (m), 1498 (vs), 1453 (m), 1220 (vs), 1026 (m), 958 (m), 828 (s), 726 (m), 547 (m), 509 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 327 [M(Base)+H] $^+$ (100).

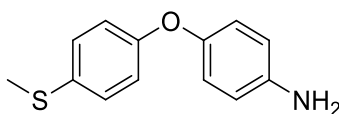
HRMS (EI): m/z berechnet für C $_{19}$ H $_{22}$ N $_2$ O $_3$: 326.1630, gefunden: 326.1628 [M(Base)] $^+$.

1-Methylsulfanyl-4-(4-nitrophenoxy)benzen (208) ◇**Schl-28238** $C_{13}H_{11}NO_3S$ $M = 261.30 \text{ g/mol}$

Das Produkt **208** wurde nach AAV 4 aus 4-(Methylsulfanyl)phenol (1061 mg, 7.56 mmol), 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**, 1200 mg, 8.51 mmol) und K_2CO_3 (1359 mg, 9.84 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (1766 mg, 6.76 mmol, 89%) erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 2.51 (s, 3H, S- CH_3), 6.98-7.05 (m, 4H, H_{Ar}), 7.30-7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 8.18-8.22 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 16.7 (S- CH_3), 117.2 ($2CH_{Ar}$), 121.4 ($2CH_{Ar}$), 126.2 ($2CH_{Ar}$), 128.9 ($2CH_{Ar}$), 135.6 (C_{Ar}), 142.9 (C_{Ar}), 152.5 (C_{Ar}), 163.6 (C_{Ar}).

4-(4-(Methylsulfanyl)phenoxy)anilin (209) ◇**Schl-28271** $C_{13}H_{13}NOS$ $M = 231.31 \text{ g/mol}$

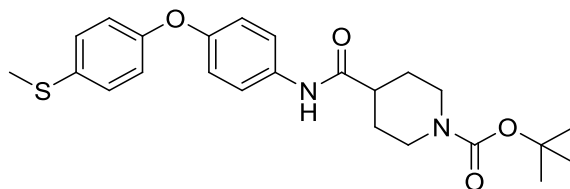
Das Produkt **209** wurde nach AAV 5 aus Schl-28238 (**208**, 1700 mg, 6.51 mmol) und $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (7332 mg, 32.55 mmol) dargestellt und als hellgelber Feststoff (1410 mg, 6.10 mmol, 94%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 2.42 (s, 3H, S- CH_3), 4.96 (s, 2H, NH_2), 6.56-6.60 (m, 2H, H_{Ar}), 6.73-6.76 (m, 2H, H_{Ar}), 6.81-6.84 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.24 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 16.2 (S- CH_3), 114.8 (2CH_{Ar}), 117.3 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 145.5 (C_{Ar}), 145.6 (C_{Ar}), 157.0 (C_{Ar}).

***tert*-Butyl-4-(4-(4-(methylsulfanyl)phenoxy)phenylcarbamoyl)-
piperidin-1-carboxylat (166)**

Schl-28274



$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

$M = 442.57 \text{ g/mol}$

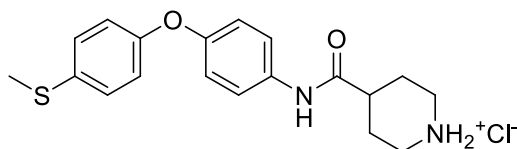
Das Produkt **166** wurde nach AAV 1a aus Schl-28271 (**209**, 1410 mg, 6.10 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 1398 mg, 6.10 mmol), EDC·HCl (1754 mg, 9.15 mmol), HOBt (1240 mg, 9.15 mmol) und Triethylamin (1232 mg, 1.69 mL, 12.20 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als farbloser Feststoff (1223 mg, 2.76 mmol, 45%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.41-1.53 (m, 11H, O-C-(CH_3)₃; C(O)-CH-(CHH-CH_2)₂), 1.75-1.78 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH_2)₂), 2.45 (s, 3H, S- CH_3), 2.48-2.52 (m, 1H, C(O)-CH-(CH_2)₂), 2.77 (m_c, 2H, N-(CHH-CH_2)₂), 3.98-4.01 (m, 2H, N-(CHH-CH_2)₂), 6.91-6.97 (m, 4H, H_{Ar}), 7.26-7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 9.92 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 15.8 (S- CH_3), 28.1 (O-C-(CH_3)₃), 28.2 (CH-(CH_2 - CH_2)₂), 42.5 (CH-(CH_2 - CH_2)₂), 78.6 (O-C-(CH_3)₃), 118.7 (2CH_{Ar}), 119.2 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 151.7 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 155.2 (C_{Ar}), 172.8 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(4-(Methylsulfanyl)phenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (181)
Schl-28284



C₁₉H₂₃N₂O₂S

M = 378.92 g/mol

Das Produkt **181** wurde nach AAV 2 aus Schl-28274 (**166**, 1223 mg, 2.76 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als farbloser Feststoff (936 mg, 2.47 mmol, 90%) erhalten.

Smp.: 228-231 °C.

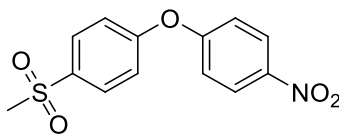
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.78-1.97 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂); C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.45 (s, 3H, S-CH₃), 2.65 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.86-2.94 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 3.30-3.33 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 6.89-6.98 (m, 4H, H_{Ar}), 7.27-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 8.67-8.69; 9.05-9.06 (m, je 1H, NH₂⁺), 10.17 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 15.8 (S-CH₃), 25.1 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.3 (CH-(CH₂-CH₂)₂; C(O)-CH-(CH₂)₂), 118.7 (2CH_{Ar}), 119.2 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 151.8 (C_{Ar}), 155.2 (C_{Ar}), 171.9 (NH-C(O)-CH).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3302 (w), 2958 (w), 2786 (w), 2695 (w), 2483 (w), 1661 (s), 1522 (s), 1506 (s), 1485 (s), 1269 (m), 1236 (s), 1105 (m), 962 (m), 832 (vs), 623 (m), 514 (m), 501 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 343 [M(Base)+H]⁺ (100).

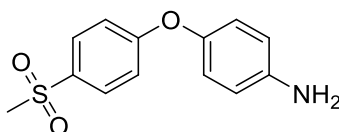
HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₉H₂₂N₂O₂S: 342.1402, gefunden: 342.1379 [M(Base)]⁺.

1-(Methylsulfonyl)-4-(4-nitrophenoxy)benzen (210) ◇**Schl-28239** $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$ $M = 293.30 \text{ g/mol}$

Das Produkt **210** wurde nach AAV 4 aus 4-(Methylsulfonyl)phenol (868 mg, 5.04 mmol), 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**, 800 mg, 5.67 mmol) und K_2CO_3 (906 mg, 6.56 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (1225 mg, 4.18 mmol, 83%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 3.24 ($\text{S(O)}_2\text{-CH}_3$), 7.29-7.41 (m, 4H, H_{Ar}), 7.99-8.03 (m, 2H, H_{Ar}), 8.29-8.33 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 44.9 ($\text{S(O)}_2\text{-CH}_3$), 119.2 (2CH_{Ar}), 120.1 (2CH_{Ar}), 126.5 (2CH_{Ar}), 130.4 (2CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 160.1 (C_{Ar}), 161.2 (C_{Ar}).

4-(4-(Methylsulfonyl)phenoxy)anilin (211) ◇**Schl-28275** $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ $M = 263.31 \text{ g/mol}$

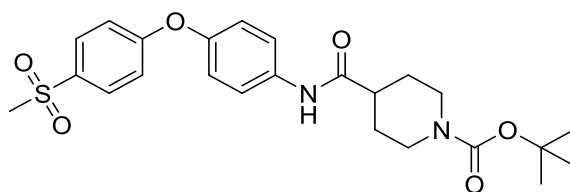
Das Produkt **211** wurde nach AAV 5 aus Schl-28239 (**210**, 1225 mg, 4.18 mmol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4711 mg, 20.90 mmol) dargestellt und als farbloser Feststoff (998 mg, 3.79 mmol, 91%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 3.12 ($\text{S(O)}_2\text{-CH}_3$), 5.07 (s, 2H, NH_2), 6.58-6.61 (m, 2H, H_{Ar}), 6.78-6.82 (m, 2H, H_{Ar}), 6.97-7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.79-7.83 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 43.9 ($\text{S}(\text{O})_2\text{-CH}_3$), 114.9 (2CH_{Ar}), 116.2 (2CH_{Ar}), 121.4 (2CH_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 143.9 (C_{Ar}), 146.4 (C_{Ar}), 163.1 (C_{Ar}).

***tert*-Butyl-4-(4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)phenylcarbamoyl)-
piperidin-1-carboxylat (168)**

Schl-28276



$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$

$M = 474.57 \text{ g/mol}$

Das Produkt **168** wurde nach AAV 1a aus Schl-28275 (**211**, 550 mg, 2.09 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 460 mg, 2.09 mmol), EDC·HCl (601 mg, 3.14 mmol), HOBT (424 mg, 3.14 mmol) und Triethylamin (422 mg, 0.58 mL, 4.18 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (670 mg, 1.41 mmol, 68%) erhalten.

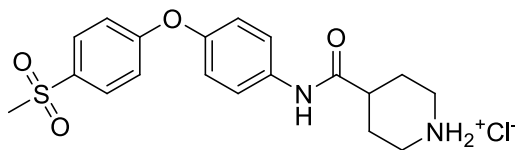
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.41-1.54 (m, 11H, $\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$); $\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$, 1.76-1.79 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 2.46-2.54 (m, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_2)_2$), 2.78 (m_c , 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 3.17 (s, 3H, $(\text{SO}_2)\text{-CH}_3$), 3.98-4.01 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 7.09-7.11 (m, 4H, H_{Ar}), 7.68-7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 7.87-7.90 (m, 2H, H_{Ar}), 10.02 (s, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{-NH-Ar}$).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.1 ($\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$; $\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 42.6 ($\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 43.8 ($(\text{SO}_2)\text{-CH}_3$), 78.6 ($\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$), 117.0 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 149.5 (C_{Ar}), 153.9 ($\text{N-C}(\text{O})\text{-O}$), 162.0 (C_{Ar}), 173.0 ($\text{NH-C}(\text{O})\text{-CH}$).

Anm.: $\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_2)_2$ wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(4-(Methylsulfonyl)phenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (**182**)

Schl-28280



$C_{19}H_{23}ClN_2O_4S$

$M = 410.91 \text{ g/mol}$

Das Produkt **182** wurde nach AAV 2 aus Schl-28276 (**168**, 670 mg, 1.41 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (479 mg, 1.21 mmol, 86%) erhalten.

Smp.: 235-238 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.79-1.99 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$); C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$, 2.64-2.71 (m, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.88-2.95 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.18 (s, 3H, (SO $_2$)-CH $_3$), 3.30-3.34 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 7.09-7.13 (m, 4H, H_{Ar}), 7.70-7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 7.87-7.91 (m, 2H, H_{Ar}), 8.66; 9.02 (bs, je 1H, NH $_2^+$), 10.28 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

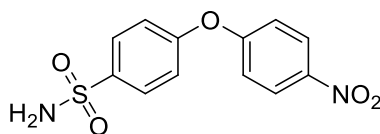
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.1 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.3 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 43.8 ((SO $_2$)-CH $_3$), 117.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 121.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 129.5 (2CH $_{\text{Ar}}$), 134.4 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 149.6 (C_{Ar}), 161.9 (C_{Ar}), 172.0 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3342 (w), 2942 (w), 2702 (w), 2485 (w), 1680 (m), 1549 (m), 1275 (vs), 1241 (s), 1137 (vs), 1092 (m), 852 (m), 822 (s), 774 (m), 661 (m), 526 (s), 510 (vs), 501 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 375 [M(Base)+H] $^+$ (100).

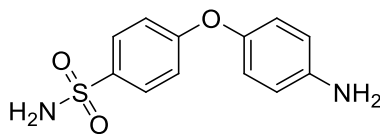
HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{19}H_{22}N_2O_4S$: 374.1300, gefunden: 374.1297 [M(Base)] $^+$.

4-(4-Nitrophenoxy)benzensulfonamid (212) ◇**Schl-28253** $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $M = 294.28 \text{ g/mol}$

Das Produkt **212** wurde nach AAV 4 aus 4-Hydroxybenzensulfonamid (1037 mg, 7.56 mmol), 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**, 1200 mg, 5.67 mmol) und K_2CO_3 (906 mg, 6.56 mmol) dargestellt und nach Reinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als gelber Feststoff (826 mg, 2.81 mmol, 56%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.23-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33-7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40 (bs, 2H, SO_2NH_2), 7.89-7.93 (m, 2H, H_{Ar}), 8.28-8.32 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 118.6 (2CH_{Ar}), 120.1 (2CH_{Ar}), 126.3 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 140.6 (C_{Ar}), 143.1 (C_{Ar}), 157.2 (C_{Ar}), 161.5 (C_{Ar}).

4-(4-Aminophenoxy)benzensulfonamid (213) ◇**Schl-28283** $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $M = 264.30 \text{ g/mol}$

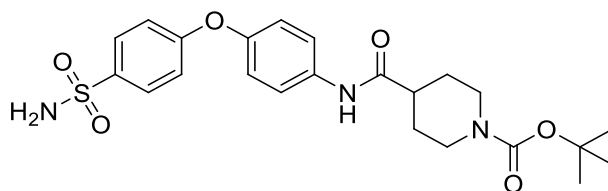
Das Produkt **213** wurde nach AAV 5 aus Schl-28253 (**212**, 800 mg, 2.72 mmol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3067 mg, 13.60 mmol) dargestellt und als hellgelber Feststoff (580 mg, 2.19 mmol, 81%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 5.06 (s, 2H, Ar-NH_2), 6.61-6.63 (m, 2H, H_{Ar}), 6.80-6.82 (m, 2H, H_{Ar}), 6.95-6.98 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22 (bs, 2H, SO_2NH_2), 7.73-7.76 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 114.9 (2CH_{Ar}), 115.9 (2CH_{Ar}), 121.3 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 144.3 (C_{Ar}), 146.2 (C_{Ar}), 161.6 (C_{Ar}).

***tert*-Butyl-4-(4-(4-sulfamoylphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat
(214)**

Schl-28287



$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

$M = 475.56 \text{ g/mol}$

Das Produkt **214** wurde nach AAV 1a aus Schl-28283 (**213**, 560 mg, 2.12 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 485 mg, 2.12 mmol), EDC·HCl (608 mg, 3.18 mmol), HOBT (430 mg, 3.18 mmol) und Triethylamin (422 mg, 0.58 mL, 4.18 mmol) dargestellt. Zur Verbesserung der Löslichkeit wurden 0.50 mL DMF hinzugefügt. Nach 48 h wurden 380 mg HBTU (1.00 mmol) zugesetzt. In Abweichung zur AAV 1a wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung anstelle von 1M NaOH ausgeschüttelt. Die Verbindung wurde nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 95:5) und Umkristallisieren aus Aceton als farbloser Feststoff (240 mg, 0.50 mmol, 24%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.41-1.54 (m, 11H, $\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$; $\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 1.76-1.79 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 2.47-2.54 (m, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_2)_2$), 2.78 (m_c , 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 3.98-4.02 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 7.04-7.08 (m, 4H, H_{Ar}), 7.27 (s, 2H, $\text{S}(\text{O})_2\text{-NH}_2$), 7.66-7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 7.77-7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 9.99 (s, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{-NH-Ar}$).

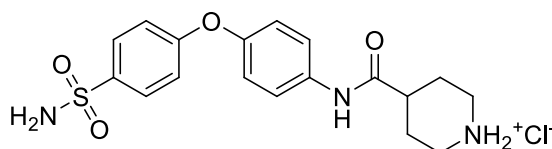
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.1 ($\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$; $\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 42.6 ($\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 78.6 ($\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$), 116.9 (2CH_{Ar}), 120.5 (2CH_{Ar}),

120.8 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 150.1 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 160.4 (C_{Ar}), 172.9 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(4-Sulfamoylphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (**183**)

Schl-28339



C₁₈H₂₂ClN₃O₄S

M = 411.90 g/mol

Das Produkt **183** wurde nach AAV 2 aus Schl-28287 (**214**, 208 mg, 0.44 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 und Umkristallisieren aus Aceton als farbloser Feststoff (112 mg, 0.27 mmol, 62%) erhalten.

Smp.: 205-207 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.79-1.99 (m, 4H, C(O)-CH-(CH₂)₂); C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.64-2.69 (m, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.90-2.92 (m, 2H, NH₂⁺-(CH₂)₂), 3.31-3.33 (m, 2H, NH₂⁺-(CH₂)₂), 7.04-7.08 (m, 4H, H_{Ar}), 7.28 (s, 2H, S(O)₂-NH₂), 7.68-7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 7.78-7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 8.65; 9.00 (bs, je 1H, NH₂⁺), 10.24 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 25.1 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.3 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 116.9 (2CH_{Ar}), 120.5 (2CH_{Ar}), 121.0 (2CH_{Ar}), 128.0 (2CH_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 150.2 (C_{Ar}), 160.3 (C_{Ar}), 172.0 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

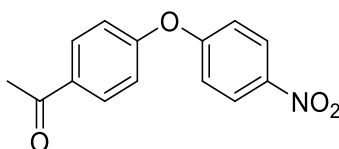
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3329 (w), 2948 (w), 2802 (w), 2709 (w), 1673 (m), 1546 (m), 1505 (s), 1409 (m), 1299 (m), 1238 (s), 1196 (m), 1153 (vs), 1100 (m), 832 (s), 672 (m), 568 (s), 541 (vs), 514 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 376 [M(Base)+H]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{18}H_{21}N_3O_4S$: 375.1253, gefunden: 375.1291 $[M(\text{Base})]^+$.

1-(4-(4-Nitrophenoxy)phenyl)ethanon (160**)** \diamond

Schl-28225



$C_{14}H_{11}NO_4$

$M = 257.24 \text{ g/mol}$

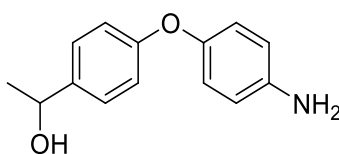
Das Produkt **160** wurde nach AAV 4 aus 4-Hydroxyacetophenon (1130 mg, 7.56 mmol), 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**, 1200 mg, 8.51 mmol) und K_2CO_3 (1359 mg, 9.84 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (1340 mg, 5.21 mmol, 69%) erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 2.59 (s, 3H, $C(O)-CH_3$), 7.24-7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 8.06-8.09 (m, 2H, H_{Ar}), 8.27-8.31 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 26.7 ($Ar-C(O)-CH_3$), 118.7 ($2CH_{Ar}$), 119.6 ($2CH_{Ar}$), 126.2 ($2CH_{Ar}$), 130.9 ($2CH_{Ar}$), 133.5 (C_{Ar}), 143.1 (C_{Ar}), 158.6 (C_{Ar}), 161.4 (C_{Ar}), 196.6 ($Ar-C(O)-CH_3$).

1-(4-(4-Aminophenoxy)phenyl)ethanol (161**)** \diamond

Schl-28240



$C_{14}H_{15}NO_2$

$M = 229.27 \text{ g/mol}$

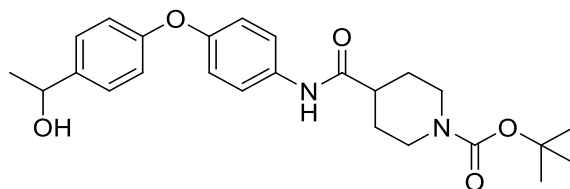
Das Produkt **161** wurde nach AAV 6b aus Schl-28225 (**160**, 1300 mg, 5.05 mmol) dargestellt und als hellbraunes Öl (1030 mg, 4.49 mmol, 89%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.29 (d, 3H, $J = 6.41$ Hz, CH_3), 4.63-4.69 (m, 1H, CH), 4.93 (NH_2), 5.03 (d, 1H, $J = 3.43$ Hz, OH), 6.55-6.59 (m, 2H, H_{Ar}), 6.71-6.81 (m, 4H, H_{Ar}), 7.24-7.26 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 25.9 (CH_3), 67.6 (CH), 114.8 (2CH_{Ar}), 116.1 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 126.6 (2CH_{Ar}), 140.8 (C_{Ar}), 145.3 (C_{Ar}), 145.9 (C_{Ar}), 157.5 (C_{Ar}).

***tert*-Butyl-4-(4-(4-(1-hydroxyethyl)phenoxy)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat
(215)**

Schl-28242



$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$

$M = 440.53$ g/mol

Das Produkt **215** wurde nach AAV 1d aus Schl-28240 (**161**, 330 mg, 1.45 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 334 mg, 1.45 mmol), HBTU (660 mg, 1.74 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als beiger Feststoff (355 mg, 0.81 mmol, 56%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.31 (d, 3H, $J = 6.41$, CH_3), 1.41-1.53 (m, 11H, $\text{O-C-(CH}_3)_3$; $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 1.75-1.78 (m, 2H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.45-2.53 (m, 1H, C(O)-CH-CH_2), 2.77 (m_c , 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 3.98-4.01 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 4.66-4.72 (m, 1H, CH), 5.10 (d, 1H, $J = 4.12$ Hz, OH), 6.88-6.96 (m, 4H, H_{Ar}), 7.30-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 9.90 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

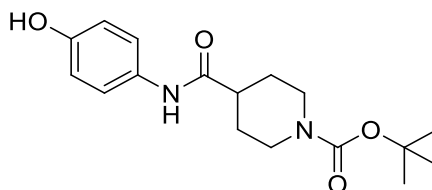
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 25.9 (CH_3), 28.1 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 28.2 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 42.5 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 67.5 (CH), 78.6 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$),

117.5 (2CH_{Ar}), 119.1 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 126.8 (2CH_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 151.9 (C_{Ar}), 148.8 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 155.9 (C_{Ar}), 172.8 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

***tert*-Butyl-4-(4-hydroxyphenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (163)**

Schl-28257



C₁₇H₂₄N₂O₄

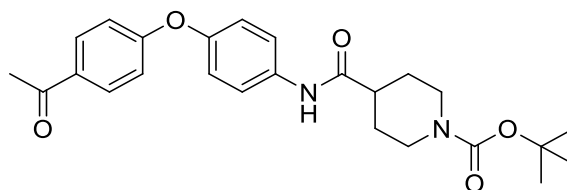
M = 320.38 g/mol

Das Produkt **163** wurde nach AAV 1a aus 4-Aminophenol (437 mg, 4.00 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 916 mg, 4.00 mmol), EDC·HCl (1150 mg, 6.00 mmol) und HOBt (811 mg, 6.00 mmol) und Triethylamin (404 mg, 0.56 mL, 4.00 mmol) dargestellt. In Abweichung zur AAV 1a wurde ges. NaHCO₃-Lösung anstelle von 1 M NaOH verwendet. Das Produkt wurde nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (693 mg, 2.16 mmol, 54%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.36-1.51 (m, 11H, O-C-(CH₃)₃; C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 1.72-1.74 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.44 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.75 (m_c, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 3.97-4.00 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 6.65-6.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 9.13 (bs, 1H, Ar-OH), 9.61 (bs, 1H, C(O)-NH-Ar).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 28.1 (O-C-(CH₃)₃), 28.2 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.2 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 78.6 (O-C-(CH₃)₃), 115.0 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 153.2 (C_{Ar}), 153.9 (N-C(O)-O), 172.2 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

tert*-Butyl-4-(4-(4-acetylphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (165)*Schl-28286** $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$

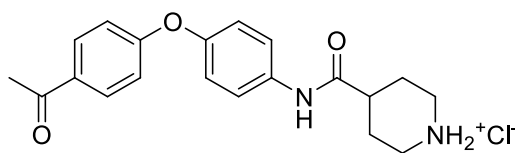
M = 438.52 g/mol

Das Produkt **165** wurde nach modifizierter AAV 4 aus Schl-28257 (**163**, 693 mg, 2.16 mmol), 4-Fluoracetophenon (**164**, 334 mg, 0.29 mL, 2.42 mmol) und K_2CO_3 (388 mg, 2.81 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 95:5) als hellbrauner Feststoff (312 mg, 0.71 mmol, 33%) erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.41-1.54 (m, 11H, $\text{O-C-(CH}_3)_3$); $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$, 1.76-1.79 (m, 2H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.47-2.53 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$; C(O)-CH_3), 2.78 (m_c, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 3.98-4.06 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 6.98-7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.06-7.08 (m, 2H, H_{Ar}), 7.66-7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 7.94-7.97 (m, 2H, H_{Ar}), 9.99 (bs, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 26.5 (C(O)-CH_3), 28.1 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 28.2 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 42.6 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 78.6 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 116.5 (2CH_{Ar}), 120.6 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 130.7 (2CH_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 161.8 (C_{Ar}), 172.9 (NH-C(O)-CH), 196.3 (C(O)-CH_3).

Anm.: ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(4-Acetylphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (184)**Schl-28306** $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $M = 374.86 \text{ g/mol}$

Das Produkt **184** wurde nach AAV 2 aus Schl-28286 (**165**, 693 mg, 2.16 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (142 mg, 0.38 mmol, 79%) erhalten.

Smp.: 249-250 °C.

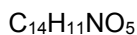
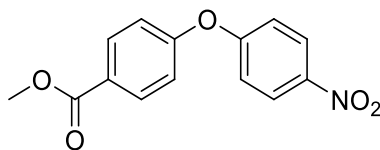
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.79-1.98 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$); C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$, 2.53 (s, 3H, C(O)-CH $_3$), 2.64-2.73 (m, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.88-2.94 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.30-3.34 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 6.99-7.09 (m, 4H, H_{Ar}), 7.68-7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.95-7.97 (m, 2H, H_{Ar}), 8.81 (bs, 2H, NH $_2^+$), 10.25 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.1 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 26.5 (C(O)-CH $_3$), 42.4 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$; C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 116.5 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.6 (2CH $_{\text{Ar}}$), 121.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 130.7 (2CH $_{\text{Ar}}$), 131.4 (C $_{\text{Ar}}$), 136.1 (C $_{\text{Ar}}$), 150.0 (C $_{\text{Ar}}$), 161.8 (C $_{\text{Ar}}$), 172.0 (NH-C(O)-CH), 196.4 (C(O)-CH $_3$).

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 2942 (w), 2798 (w), 1672 (s), 1594 (m), 1540 (m), 1498 (s), 1358 (m), 1232 (vs), 1197 (m), 1165 (m), 959 (m), 857 (m), 834 (s), 572 (s), 544 (m), 519 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 339 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C $_{20}$ H $_{22}$ N $_2$ O $_3$: 338.1630, gefunden: 338.1642 [M(Base)] $^+$.

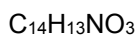
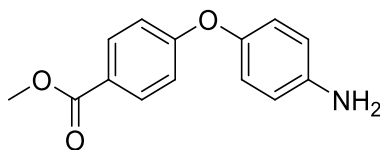
Methyl-4-(4-nitrophenoxy)benzoat (216) ◇**Schl-28219**

$$M = 273.24 \text{ g/mol}$$

Das Produkt **216** wurde nach AAV 4 aus 4-Hydroxybenzoesäuremethylester (1150 mg, 7.56 mmol), 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**, 1200 mg, 8.51 mmol) und K_2CO_3 (1359 mg, 9.84 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (894 mg, 3.27 mmol, 43%) erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 3.86 (s, 3H, O- CH_3), 7.25-7.29 (m, 4H, H_{Ar}), 8.03-8.06 (m, 2H, H_{Ar}), 8.27-8.31 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 52.2 (O- CH_3), 118.9 (2 CH_{Ar}), 119.6 (2 CH_{Ar}), 126.1 (C-C(O)O- CH_3), 126.3 (2 CH_{Ar}), 131.8 (2 CH_{Ar}), 143.2 (C_{Ar}), 158.8 (C_{Ar}), 161.3 (C_{Ar}), 165.5 (C-C(O)O- CH_3).

Methyl-4-(4-aminophenoxy)benzoat (217) ◇**Schl-28228**

$$M = 243.26 \text{ g/mol}$$

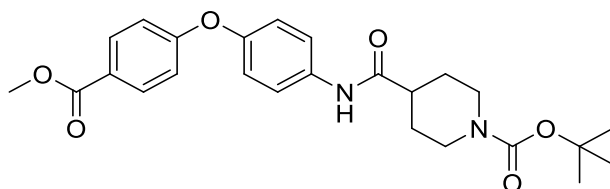
Das Produkt **217** wurde nach AAV 6b aus Schl-28219 (**216**, 894 mg, 3.27 mmol) dargestellt und nach Reinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 99:1) als hellgelber Feststoff (675 mg, 2.77 mmol, 85%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 3.81 (s, 3H, O- CH_3), 5.07 (s, 2H, Ar- NH_2), 6.60-6.64 (m, 2H, H_{Ar}), 6.80-6.83 (m, 2H, H_{Ar}), 6.91-6.94 (m, 2H, H_{Ar}), 7.89-7.92 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 51.8 (O- CH_3), 114.9 (2CH_{Ar}), 115.7 (2CH_{Ar}), 121.4 (2CH_{Ar}), 122.7 (C-C(O)O- CH_3), 131.4 (2CH_{Ar}), 144.1 (C_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}), 163.1 (C_{Ar}), 165.7 (C-C(O)O- CH_3).

***tert*-Butyl-4-(4-(4-(methoxycarbonyl)phenoxy)phenylcarbamoyl)-
piperidin-1-carboxylat (**218**)**

Schl-28232



$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$

$M = 454.52 \text{ g/mol}$

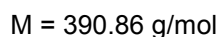
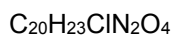
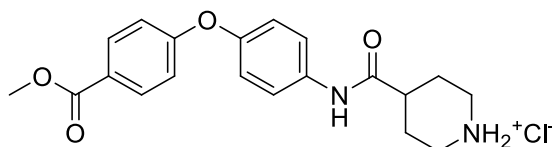
Das Produkt **218** wurde nach AAV 1d aus Schl-28228 (**217**, 304 mg, 1.25 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 288 mg, 1.25 mmol), HBTU (569 mg, 1.50 mmol) und Triethylamin (126 mg, 0.17 mL, 1.25 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als farbloser Feststoff (377 mg, 0.83 mmol, 66%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.41-1.57 (m, 11H, O-C-(CH_3)₃); C(O)-CH-(CHH-CH_2)₂), 1.76-1.79 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH_2)₂), 2.47-2.55 (m, 1H, C(O)-CH-(CH_2)₂), 2.77 (m_c, 2H, N-(CHH-CH_2)₂), 3.82 (s, 3H, CH_3 -O-C(O)-Ar), 3.98-4.01 (m, 2H, N-(CHH-CH_2)₂), 6.98-7.10 (m, 4H, H_{Ar}), 7.66-7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 7.92-7.96 (m, 2H, H_{Ar}), 9.99 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.1 (O-C-(CH_3)₃), 28.2 (CH-(CH_2 - CH_2)₂), 42.6 (CH-(CH_2 - CH_2)₂), 51.9 (CH_3 -O-C(O)-Ar), 78.6 (O-C-(CH_3)₃), 116.6 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 131.5 (2CH_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 161.9 (C_{Ar}), 165.6 (CH_3 -O-C(O)-Ar), 172.9 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(4-(Methoxycarbonyl)phenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (185)
Schl-28285



Das Produkt **185** wurde nach AAV 2 aus Schl-28232 (**218**, 377 mg, 0.83 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als farbloser Feststoff (298 mg, 0.76 mmol, 92%) erhalten.

Smp.: 218-220 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.78-1.98 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂); C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂, 2.67 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.88-2.94 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 3.35-3.34 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 3.82 (s, 3H, CH₃-O-C(O)-Ar), 6.99-7.10 (m, 4H, H_{Ar}), 7.69-7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.93-7.96 (m, 2H, H_{Ar}), 8.82 (bs, 2H, NH₂⁺), 10.25 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

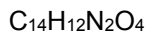
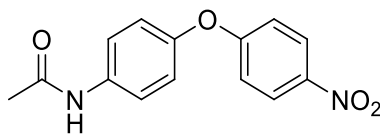
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 25.1 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.4 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 51.9 (CH₃-O-C(O)-Ar), 116.6 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 121.0 (2CH_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 131.5 (2CH_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}), 161.9 (C_{Ar}), 165.6 (CH₃-O-C(O)-Ar), 172.0 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3411 (w), 2949 (w), 2800 (w), 2728 (w), 2511 (w), 1715 (m), 1656 (m), 1605 (m), 1552 (m), 1500 (vs), 1285 (m), 1238 (vs), 965 (w), 844 (m), 828 (s), 750 (m), 520 (w).

MS (ESI): m/z (%) = 355 [M(Base)+H]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₀H₂₂N₂O₄: 354.1580, gefunden: 354.1605 [M(Base)]⁺.

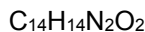
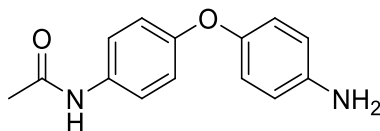
***N*-(4-(4-Nitrophenoxy)phenyl)acetamid (**219**)** ◇**Schl-28188**

$$M = 272.26 \text{ g/mol}$$

Das Produkt **219** wurde nach AAV 4 aus *N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamid (762 mg, 5.04 mmol), 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**, 800 mg, 5.67 mmol) und K_2CO_3 (906 mg, 6.56 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (1010 mg, 3.71 mmol, 74%) erhalten.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.21 (s, 3H, NH-C(O)-CH_3), 6.98-7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.04-7.07 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24 (bs, 1H, NH), 7.55-7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 8.18-8.21 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 24.7 (NH-C(O)-CH_3), 117.0 (2CH_{Ar}), 121.4 (2CH_{Ar}), 121.9 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 150.9 (C_{Ar}), 163.7 (C_{Ar}), 168.4 (NH-C(O)-CH_3).

***N*-(4-(4-Aminophenoxy)phenyl)acetamid (**220**)** ◇**Schl-28205**

$$M = 242.27 \text{ g/mol}$$

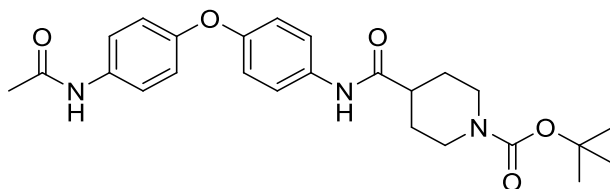
Das Produkt **220** wurde nach AAV 6b aus Schl-28188 (**219**, 1000 mg, 3.67 mmol) dargestellt und nach Reinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 95:5) als hellbrauner Feststoff (611 mg, 2.52 mmol, 69%) erhalten. Die Aufreinigung war nicht vollständig möglich, aufgrund der hohen Oxidationsempfindlichkeit des Produktes wurde die Substanz

direkt weiter umgesetzt (ca. 25% Verunreinigung lt. NMR, bei der Berechnung der Ausbeute berücksichtigt).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 2.00 (s, 3H, NH-C(O)-CH_3), 4.90 (bs, 2H, NH_2), 6.55-6.58 (m, 2H, H_{Ar}), 6.70-6.73 (m, 2H, H_{Ar}), 6.79-6.81 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46-7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 9.81 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

***tert*-Butyl-4-(4-(4-acetylamino-phenoxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat
(221)**

Schl-28209



$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$

$M = 453.53 \text{ g/mol}$

Das Produkt **221** wurde nach AAV 1d aus Schl-28205 (**220**, 368 mg, 1.52 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 349 mg, 1.52 mmol), HBTU (692 mg, 1.82 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als farbloser Feststoff (444 mg, 0.98 mmol, 64%) erhalten.

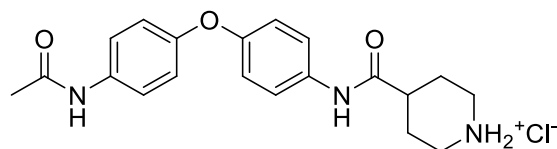
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.41-1.56 (m, 11H, $\text{O-C-(CH}_3)_3$), $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$, 1.75-1.77 (m, 2H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C(O)-NH-Ar}$), 2.46-2.55 (m, 1H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 2.77 (mc, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 3.98-4.01 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 6.90-6.93 (m, 4H, H_{Ar}), 7.54-7.59 (m, 4H, H_{Ar}), 9.88-9.89 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-C(O)-NH-Ar}$; C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 23.8 ($\text{CH}_3\text{-C(O)-NH-Ar}$), 28.1 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 28.2 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 42.2 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 78.6 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 118.5 (2CH_{Ar}), 118.6 (2CH_{Ar}), 120.6 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 134.8 (2C_{Ar}), 152.3 (2C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 167.9 ($\text{CH}_3\text{-C(O)-NH-Ar}$), 172.7 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(4-Acetylamino-phenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (**187**)

Schl-28213



C₂₀H₂₄ClN₃O₃

M = 389.88 g/mol

Das Produkt **187** wurde nach AAV 2 aus Schl-28209 (**221**, 180 mg, 0.40 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als farbloser Feststoff (116 mg, 0.30 mmol, 75%) erhalten.

Smp.: 308 °C (unter Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.77-1.87 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 1.94-1.97 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.02 (s, 3H, CH₃-C(O)-NH-Ar), 2.63 (m, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.87-2.94 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 3.30-3.33 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 6.90-6.94 (m, 4H, H_{Ar}), 7.55-7.60 (m, 4H, H_{Ar}), 8.73 (bs, 2H, NH₂⁺), 9.95 (s, 1H, CH₃-C(O)-NH-Ar), 10.09 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

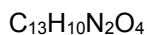
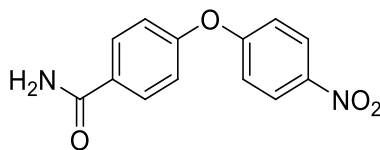
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 23.8 (CH₃-C(O)-NH-Ar), 25.1 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.3 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 118.6 (4CH_{Ar}), 120.6 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 134.6 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}), 152.5 (C_{Ar}), 168.0 (CH₃-C(O)-NH-Ar), 171.8 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2208 (w), 2928 (w), 2764 (m), 2499 (w), 1653 (s), 1613 (w), 1550 (m), 1521 (m), 1503 (vs), 1278 (m), 1267 (m), 1239 (m), 944 (m), 832 (m), 823 (m), 587 (m), 555 (m), 517 (m), 401 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 354 [M(Base)+H]⁺ (100).

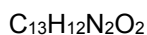
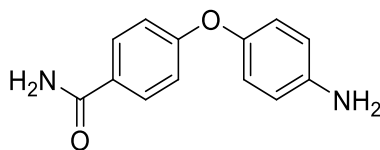
HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₀H₂₃N₃O₃: 353.1739, gefunden: 353.1720 [M(Base)]⁺.

4-(4-Nitrophenoxy)benzamid (222) ◇**Schl-28291** $M = 258.23 \text{ g/mol}$

Das Produkt **222** wurde nach AAV 4 aus 4-Hydroxybenzamid (1037 mg, 7.56 mmol), 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**, 1200 mg, 8.51 mmol) und K_2CO_3 (1359 mg, 9.84 mmol) dargestellt und als farbloser Feststoff (1458 mg, 5.65 mmol, 75%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.18-7.25 (m, 4H, H_{Ar}), 7.38 (bs, 1H, C(O)-NHH), 7.98-8.00 (m, 3H, H_{Ar} ; C(O)-NHH), 8.26-8.30 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 118.2 (2CH_{Ar}), 119.6 (2CH_{Ar}), 126.2 (2CH_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 131.1 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 156.9 (C_{Ar}), 162.0 (C_{Ar}), 166.9 (C(O)-NH_2).

4-(4-Aminophenoxy)benzamid (223) ◇**Schl-28295** $M = 228.25 \text{ g/mol}$

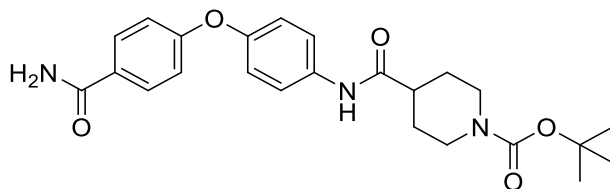
Das Produkt **223** wurde nach AAV 5 aus Schl-28291 (**222**, 1162 mg, 4.50 mmol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dargestellt und als hellbrauner Feststoff (990 mg, 4.34 mmol, 96%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 5.03 (s, 2H, Ar-NH₂), 6.60-6.64 (m, 2H, H_{Ar}), 6.78-6.88 (m, 4H, H_{Ar}), 7.19 (bs, 1H, C(O)-NH H), 7.81-7.83 (m, 3H, H_{Ar} ; C(O)-NH H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 114.9 (2CH $_{\text{Ar}}$), 115.4 (2CH $_{\text{Ar}}$), 121.2 (2CH $_{\text{Ar}}$), 127.6 (C_{Ar}), 129.4 (2CH $_{\text{Ar}}$), 144.6 (C_{Ar}), 145.9 (C_{Ar}), 161.5 (C_{Ar}), 167.3 (C(O)-NH₂).

***tert*-Butyl-4-(4-(4-carbamoylphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat
(224)**

Schl-28296



$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$

$M = 439.50 \text{ g/mol}$

Das Produkt **224** wurde nach AAV 1a aus Schl-28295 (**223**, 571 mg, 2.50 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 573 mg, 2.50 mmol), EDC·HCl (719 mg, 3.75 mmol), HOBT (507 mg, 3.75 mmol) und Triethylamin (505 mg, 0.69 mL, 5.00 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus DCM/MeOH 95:5 als farbloser Feststoff (390 mg, 0.89 mmol, 35%) erhalten.

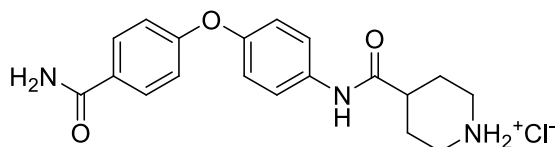
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.41-1.56 (m, 11H, O-C-(CH₃)₃; C(O)-CH-(CH H -CH₂)₂), 1.76-1.79 (m, 2H, C(O)-CH-(CH H -CH₂)₂), 2.48-2.53 (m, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.77 (m_c , 2H, N-(CH H -CH₂)₂), 3.98-4.01 (m, 2H, N-(CH H -CH₂)₂), 6.94-7.05 (m, 4H, H_{Ar}), 7.24 (bs, 1H, C(O)-NH H), 7.64-7.66 (m, 2H, H_{Ar}), 7.86-7.88 (m, 3H, H_{Ar} ; C(O)-NH H), 9.97 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.1 (O-C-(CH₃)₃; CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.6 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 78.6 (O-C-(CH₃)₃), 116.5 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.2 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 128.5 (C_{Ar}), 129.6 (2CH $_{\text{Ar}}$), 135.9 (C_{Ar}), 150.5 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 160.1 (C_{Ar}), 167.1 (C(O)-NH₂), 172.9 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(4-Carbamoylphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (**186**)

Schl-28307



C₁₉H₂₂ClN₃O₃

M = 375.85 g/mol

Das Produkt **186** wurde nach AAV 2 aus Schl-28296 (**224**, 380 mg, 0.86 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (226 mg, 0.51 mmol, 60%) erhalten.

Smp.: 319 °C (unter Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.79-1.99 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂); C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.64-2.70 (m, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.88-2.94 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 3.30-3.33 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 6.94-7.06 (m, 4H, H_{Ar}), 7.25 (bs, 1H, C(O)-NHH), 7.66-7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.87-7.89 (m, 3H, H_{Ar}; C(O)-NHH), 8.86 (bs, NH₂⁺), 10.23 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

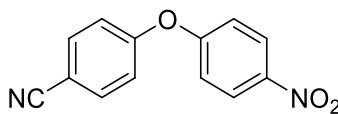
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 25.1 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.3 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 116.5 (2CH_{Ar}), 120.2 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 150.6 (C_{Ar}), 160.1 (C_{Ar}), 167.1 (C(O)-NH₂), 172.0 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2945 (w), 2838 (w), 2727 (w), 1700 (m), 1660 (m), 1504 (s), 1263 (vs), 1246 (s), 1202 (s), 961 (m), 844 (s), 835 (s), 762 (s), 680 (m), 512 (vs), 492 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 340 [M(Base)+H]⁺ (100).

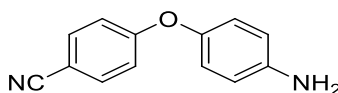
HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₉H₂₁N₃O₃: 339.1583, gefunden: 339.1582 [M(Base)]⁺.

4-(4-Nitrophenoxy)benzonitril (225) ◇**Schl-28136** $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ $M = 240.21 \text{ g/mol}$

Das Produkt **225** wurde nach AAV 4 aus 4-Hydroxybenzonitril (1802 mg, 15.12 mmol), 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**, 2400 mg, 16.98 mmol) und K_2CO_3 (2708 mg, 19.68 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (3240 mg, 13.49 mmol, 89%) erhalten.

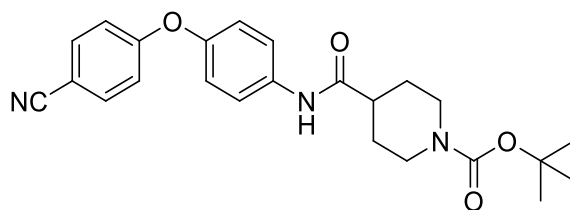
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.28-7.36 (m, 4H, H_{Ar}), 7.94-7.96 (m, 2H, H_{Ar}), 8.28-8.32 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 107.3 ($C_{\text{Ar-CN}}$), 118.4 (Ar-CN), 119.2 (2CH_{Ar}), 120.3 (2CH_{Ar}), 126.3 (2CH_{Ar}), 134.9 (2CH_{Ar}), 143.4 (C_{Ar}), 158.7 (C_{Ar}), 160.8 (C_{Ar}).

4-(4-Aminophenoxy)benzonitril (226) ◇**Schl-28144** $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ $M = 210.23 \text{ g/mol}$

Das Produkt **226** wurde nach AAV 5 aus Schl-28136 (**225**, 480 mg, 2.00 mmol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2256 mg, 10.00 mmol) dargestellt und als hellbrauner Feststoff (400 mg, 1.90 mmol, 95%) erhalten. Auf eine vollständige Aufreinigung wurde aufgrund der hohen Oxidationsempfindlichkeit verzichtet (ca. 10% Verunreinigung lt. NMR, bei der Berechnung der Ausbeute berücksichtigt).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 5.09 (s, 2H, Ar-NH_2), 6.60-6.64 (m, 2H, H_{Ar}), 6.80-6.84 (m, 2H, H_{Ar}), 6.95-6.99 (m, 2H, H_{Ar}), 7.74-7.78 (m, 2H, H_{Ar}).

tert*-Butyl-4-(4-(4-cyanphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (227)*Schl-28177**C₂₄H₂₇N₃O₄

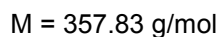
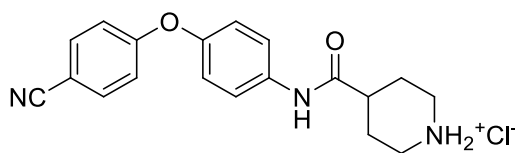
M = 421.49 g/mol

Das Produkt **227** wurde nach AAV 1a aus Schl-28144 (**226**, 315 mg, 1.50 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 345 mg, 1.50 mmol), EDC·HCl (431 mg, 2.25 mmol), HOBt (304 mg, 2.25 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 4:1→1:1) als beiger Feststoff (230 mg, 0.54 mmol, 36%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.37-1.57 (m, 11H, O-C-(CH₃)₃; C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 1.76-1.79 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.47-2.55 (m, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.78 (m_c, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 3.98-4.01 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 7.03-7.11 (m, 4H, H_{Ar}), 7.67-7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.78-7.84 (m, 2H, H_{Ar}), 10.00 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 28.1 (O-C-(CH₃)₃; CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.6 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 78.6 (O-C-(CH₃)₃), 104.7 (C_{Ar}-CN), 117.5 (2CH_{Ar}), 118.7 (Ar-CN), 120.8 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 134.5 (2CH_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 149.3 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 161.6 (C_{Ar}), 173.0 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(4-Cyanphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (188)**Schl-28181**

Das Produkt **188** wurde nach AAV 2 aus Schl-28177 (**227**, 220 mg, 0.54 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als beiger Feststoff (124 mg, 0.35 mmol, 64%) erhalten.

Smp.: 241-242 °C.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.79-1.99 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$); C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$, 2.64-2.71 (m, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 2.88-2.95 (m $_c$, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.31-3.33 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 7.03-7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 7.61-7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.80-7.83 (m, 2H, H_{Ar}), 8.85 (bs, 2H, NH $_2^+$), 10.28 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

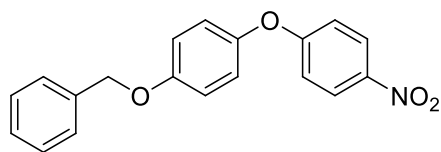
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.0 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.3 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 104.7 (C_{Ar} -CN), 117.5 (2CH $_{\text{Ar}}$), 118.7 (Ar-CN), 120.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 121.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 134.6 (2CH $_{\text{Ar}}$), 136.4 (C_{Ar}), 149.4 (C_{Ar}), 161.6 (C_{Ar}), 172.0 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3357 (m), 2936 (w), 2816 (m), 2222 (m), 1667 (m), 1598 (m), 1545 (m), 1493 (s), 1419 (m), 1234 (vs), 1199 (s), 1164 (m), 933 (m), 876 (m), 842 (s), 815 (m), 710 (m), 547 (s), 521 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 322 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C $_{19}$ H $_{19}$ N $_3$ O $_2$: 321.1477, gefunden: 321.1481 [M(Base)] $^+$.

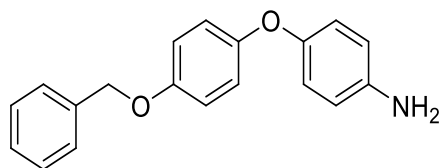
1-(Benzyloxy)-4-(4-nitrophenoxy)benzen (172) ◇**Schl-28148** $C_{19}H_{15}NO_4$

M = 321.33 g/mol

Das Produkt **172** wurde nach AAV 4 aus 4-(Benzyloxy)phenol (**170**, 1009 mg, 5.04 mmol), 1-Fluor-4-nitrobenzen (**171**, 800 mg, 5.67 mmol) und K_2CO_3 (906 mg, 6.56 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (1414 mg, 4.40 mmol, 87%) erhalten.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 5.13 (s, 2H, Ar- CH_2 -O), 7.05-7.17 (m, 6H, H_{Ar}), 7.33-7.48 (m, 5H, H_{Ar}), 8.21-8.25 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 69.7 (Ar- CH_2 -O), 116.3 (2 CH_{Ar}), 116.6 (2 CH_{Ar}), 121.9 (2 CH_{Ar}), 126.1 (2 CH_{Ar}), 127.7 (2 CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 141.9 (C_{Ar}), 147.4 (C_{Ar}), 155.9 (C_{Ar}), 163.7 (C_{Ar}).

4-(4-(Benzyloxy)phenoxy)anilin (173) ◇**Schl-28168** $C_{19}H_{17}NO_2$

M = 291.34 g/mol

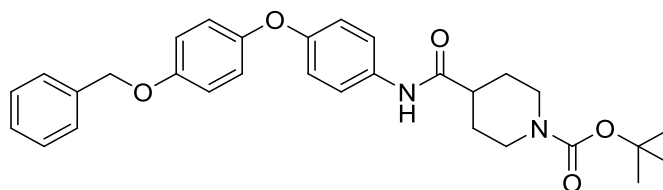
Das Produkt **173** wurde nach AAV 5 aus Schl-28148 (**172**, 1414 mg, 4.40 mmol) und $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (4959 mg, 22.00 mmol) dargestellt und als hellbrauner Feststoff (1200 mg, 4.12 mmol, 94%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 4.87 (s, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-O}$), 5.04 (s, 2H, NH_2), 6.53-6.57 (m, 2H, H_{Ar}), 6.68-6.73 (m, 2H, H_{Ar}), 6.80-6.84 (m, 2H, H_{Ar}), 6.93-6.98 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.46 (m, 5H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 66.6 ($\text{Ar-CH}_2\text{-O}$), 114.8 (2CH_{Ar}), 115.8 (2CH_{Ar}), 118.1 (2CH_{Ar}), 120.0 (2CH_{Ar}), 127.6 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 144.9 (C_{Ar}), 146.9 (C_{Ar}), 152.4 (C_{Ar}), 153.4 (C_{Ar}).

***tert*-Butyl-4-(4-(4-(benzyloxy)phenoxy)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat
(174)**

Schl-28259



$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$

$M = 502.60 \text{ g/mol}$

Das Produkt **174** wurde nach AAV 1d aus Schl-28168 (**173**, 874 mg, 3.00 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 690 mg, 3.00 mmol), HBTU (1365 mg, 3.60 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als farbloser Feststoff (726 mg, 1.44 mmol, 48%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.41-1.53 (m, 11H, $\text{O-C-(CH}_3)_3$); $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$, 1.74-1.77 (m, 2H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.44-2.52 (m, 1H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 2.76 (m_c , 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 3.97-4.00 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 5.07 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 6.87-6.95 (m, 4H, H_{Ar}), 7.00-7.03 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31-7.46 (m, 5H, H_{Ar}), 7.55-7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 9.87 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

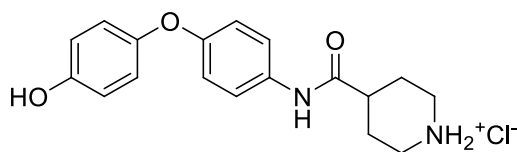
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.1 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 28.2 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 42.5 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 69.6 ($\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 78.6 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 116.0 (2CH_{Ar}), 118.1 (2CH_{Ar}), 119.8 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 127.7 (2CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}),

128.4 (2CH_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 150.4 (C_{Ar}), 152.9 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 154.3 (C_{Ar}), 172.7 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(4-Hydroxyphenoxy)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (**175**)

Schl-28348



C₁₈H₂₁ClN₂O₃

M = 348.82 g/mol

Die benzylgeschützte Verbindung Schl-28259 (**174**, 726 mg, 1.44 mmol) wurde zunächst mit Ammoniumformiat (454 mg, 7.20 mmol, 5.0 eq) und Pd/C (10mol%) in MeOH versetzt und 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Ende der Reaktion wurde die Reaktionsmischung von Feststoff befreit und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen, mit 4 M HCl/Dioxan versetzt und 1 h bei RT gerührt. Das Produkt **175** wurde nach der Entfernung des Lösungsmittels als hellgrauer Feststoff (494 mg, 1.42 mmol, 98%) erhalten.

Smp.: 275 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.76-1.86 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 1.91-1.96 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.60-2.66 (m, 1H, C(O)-CH-CH₂), 2.90 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 3.30-3.32 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 6.74-6.77 (m, 2H, H_{Ar}), 6.81-6.90 (m, 4H, H_{Ar}), 7.53-7.56 (m, 2H, H_{Ar}), 8.64; 9.00 (m, 2H, NH₂⁺), 9.29 (s, 1H, Ar-OH), 10.04 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 25.1 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.3 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 116.1 (2CH_{Ar}), 117.6 (2CH_{Ar}), 120.2 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 148.6 (C_{Ar}), 153.5 (C_{Ar}), 153.7 (C_{Ar}), 171.7 (NH-C(O)-CH).

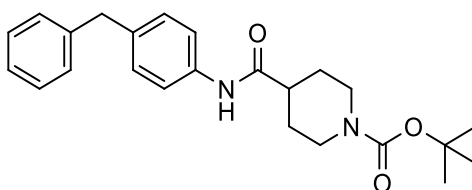
Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3264 (w), 2944 (m), 2803 (w), 2716 (w), 2492 (w), 1655 (m), 1601 (w), 1543 (m), 1501 (s), 1413 (m), 1239 (m), 1214 (s), 959 (m), 831 (m), 815 (m), 703 (m), 544 (m), 512 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 313 [M(Base)+H]⁺ (100).

***tert*-Butyl-4-(4-benzylphenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (**228**)**

Schl-28113



C₂₄H₃₀N₂O₃

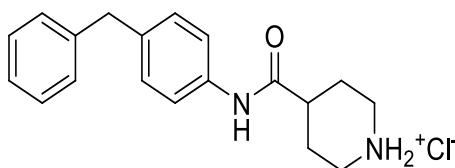
M = 394.51 g/mol

Das Produkt **228** wurde nach AAV 1a aus 4-Benzylanilin (**141**, 367 mg, 2.00 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 459 mg, 2.00 mmol), EDC·HCl (572 mg, 3.00 mmol), HOBT (405 mg, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als beiger Feststoff (567 mg, 1.46 mmol, 73%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.40-1.52 (m, 11H, O-C-(CH₃)₃); C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂, 1.73-1.76 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.44-2.54 (m, 1H, C(O)-CH-CH₂), 2.76 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 3.87 (s, 2H, Ar-CH₂-Ar), 3.97-4.00 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 7.12-7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 7.25-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.49-7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 9.81 (bs, 1H, C(O)-NH-Ar).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 28.0 (O-C-(CH₃)₃), 28.1 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 40.5 (Ar-CH₂-Ar), 42.5 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 78.6 (O-C-(CH₃)₃), 119.3 (2CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 141.5 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 172.8 (NH-C(O)-CH).

Anm.: C(O)-CH-(CH₂)₂ wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-Benzylphenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (17)**Schl-28123** $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ $M = 330.85 \text{ g/mol}$

Das Produkt **17** wurde nach AAV 2 aus Schl-28113 (**228**, 576 mg, 1.46 mmol) dargestellt und nach Waschen mit Et₂O als beiger Feststoff (420 mg, 1.27 mmol, 87%) erhalten.

Smp.: 214 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.76-1.95 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂, 2.61-2.68 (m, 1H, C(O)-CH-CH₂), 2.84-2.92 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 3.28-3.33 (m, 2H, NH₂⁺-(CHH-CH₂)₂), 3.87 (s, 2H, Ar-CH₂-Ar), 7.13-7.29 (m, 7H, H_{Ar}), 7.50-7.53 (m, 2H, H_{Ar}), 8.70-9.08 (NH₂⁺), 10.07 (bs, 1H, C(O)-NH-Ar).

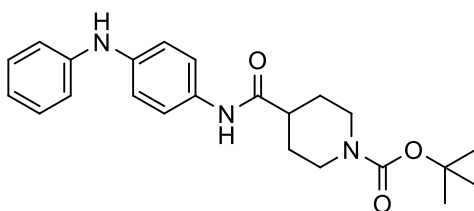
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 28.1 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 40.5 (Ar-CH₂-Ar), 42.3 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 119.4 (2CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 141.5 (C_{Ar}), 171.9 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3462 (m), 2937 (m), 2835 (m), 2798 (m), 2770 (m), 2725 (m), 2514 (m), 1663 (m), 1640 (m), 1606 (m), 1542 (s), 1510 (s), 1413 (m), 1356 (w), 1315 (m), 1249 (m), 1173 (w), 959 (m), 806 (m), 781 (m), 726 (vs), 695 (s), 602 (m), 546 (m), 476 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 295 [M(Base)+H]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₉H₂₂NO₄: 294.1732, gefunden: 294.1718 [M(Base)]⁺.

tert*-Butyl-4-(4-(phenylamino)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (229)*Schl-28112** $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ $M = 395.49 \text{ g/mol}$

Das Produkt **229** wurde nach AAV 1b aus *N*-Phenyl-*p*-phenylendiamin (**142**, 553 mg, 3.00 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 689 mg, 3.00 mmol), EDC·HCl (863 mg, 4.50 mmol), HOBt (608 mg, 4.50 mmol) und Triethylamin (455 mg, 0.62 mL, 4.50 mmol) dargestellt. Das Produkt wurde nach Reinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:2 als bräunlicher Feststoff (878 mg, 2.22 mmol, 74%) erhalten.

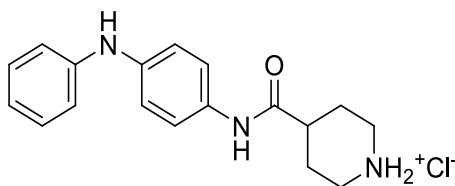
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.41-1.57 (m, 11H, O-C-(CH_3) $_3$); C(O)-CH-(CHH- CH_2) $_2$, 1.74-1.77 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH- CH_2) $_2$), 2.43-2.51 (m, 1H, C(O)-CH- CH_2), 2.76 (m_c, 2H, N-(CHH- CH_2) $_2$), 3.98-4.01 (m, 2H, N-(CHH- CH_2) $_2$), 6.73-6.77 (m, 1H, H_{Ar}), 6.96-7.02 (m, 4H, H_{Ar}), 7.16-7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.97 (bs, 1H, Ar-NH-Ar), 9.71 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.1 (O-C-(CH_3) $_3$), 28.2 (CH-(CH_2 - CH_2) $_2$), 42.5 (CH-(CH_2 - CH_2) $_2$), 78.6 (O-C-(CH_3) $_3$), 115.7 (2 CH_{Ar}), 117.8 (2 CH_{Ar}), 118.9 (CH_{Ar}), 120.4 (2 CH_{Ar}), 129.1 (2 CH_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 138.6 (C_{Ar}), 144.1 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 172.3 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH_2) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(Phenylammonio)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (**154**)

Schl-28122



$C_{18}H_{23}ClN_3O$

$M = 333.30 \text{ g/mol}$

Das Produkt **154** wurde nach AAV 2 aus Schl-28112 (**229**, 878 mg, 2.22 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als türkiser Feststoff (486 mg, 1.32 mmol, 59%) erhalten.

Smp.: 210 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.78-1.96 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$); C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$, 2.60-2.66 (m, 1H, C(O)-CH-CH $_2$), 2.84-2.93 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.29-3.32 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 6.74-6.77 (m, 1H, H_{Ar}), 6.98-7.03 (m, 4H, H_{Ar}), 7.16-7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 8.76-9.16 (NH $_2^+$), 9.97 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

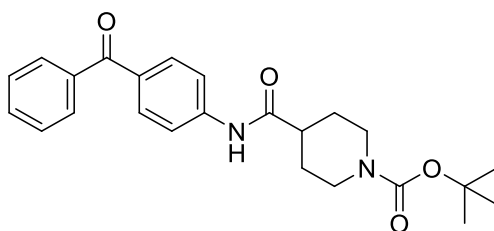
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.1 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.3 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 115.8 (2CH $_{Ar}$), 117.8 (2CH $_{Ar}$), 119.0 (CH $_{Ar}$), 120.5 (2CH $_{Ar}$), 129.1 (2CH $_{Ar}$), 132.1 (C $_{Ar}$), 138.7 (C $_{Ar}$), 144.1 (C $_{Ar}$), 171.5 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3475 (w), 2949 (m), 2801 (w), 2718 (w), 1698 (m), 1651 (w), 1603 (m), 1549 (s), 1511 (vs), 1446 (m), 1421 (m), 1316 (m), 1245 (m), 1193 (m), 955 (m), 852 (m), 834 (m), 749 (s), 688 (m), 607 (m), 514 (m), 481 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 296 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{18}H_{21}N_3O$: 295.1684, gefunden: 295.1659 [M(Base)] $^+$.

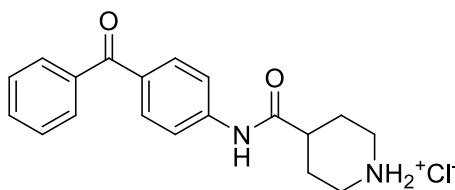
tert*-Butyl-4-(4-benzoylphenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (**145**)*Schl-28114** $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ $M = 408.49 \text{ g/mol}$

Unter Argonatmosphäre wurden 4-Aminobenzophenon (**143**, 296 mg, 1.50 mmol, 1.0 eq) und *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 344 mg, 1.50 mmol, 1 eq) in absolutem Pyridin gelöst. Die Mischung wurde auf -15°C gekühlt. POCl_3 (230 mg, 0.14 mL, 1.50 mmol, 1.0 eq) wurde langsam zugetropft. Nach 30 min wurde die Lösung auf Eis gegossen, mit HCl auf pH 1 gebracht und das Produkt mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Produkt **145** wurde nach dem Entfernen des Lösungsmittels als grell oranges Öl (480 mg, 1.18 mmol, 78%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.41-1.55 (m, 11H, $\text{O-C-(CH}_3)_3$); $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$, 1.79-1.82 (m, 2H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.57 (m_c , 1H, C(O)-CH-CH_2), 2.79 (m_c , 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 3.99-4.02 (m, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 7.53-7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 7.64-7.80 (m, 7H, H_{Ar}), 10.30 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.0 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$); $\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$, 42.7 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 78.6 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 118.3 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 131.0 (2CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 143.4 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 173.6 (NH-C(O)-CH), 194.5 (Ar-C(O)-Ar).

Anm.: $\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$ wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-Benzoylphenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (155)**Schl-28174** $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $M = 344.84 \text{ g/mol}$

Das Produkt **155** wurde nach AAV 2 aus Schl-28114 (**145**, 480 mg, 1.18 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als beiger Feststoff (368 mg, 1.07 mmol, 90%) erhalten.

Smp.: 160-163 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.79-1.92 (m, 2H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 1.98-2.01 (m, 2H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.73 (mc, 1H, C(O)-CH-CH_2), 2.88-2.96 (m, 2H, $\text{NH}_2^+-(\text{CHH-CH}_2)_2$), 3.31-3.34 (m, 2H, $\text{NH}_2^+-(\text{CHH-CH}_2)_2$), 7.54-7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 7.64-7.75 (m, 5H, H_{Ar}), 7.80-7.82 (m, 2H, H_{Ar}), 8.66-9.02 (m, 2H, NH_2^+), 10.58 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

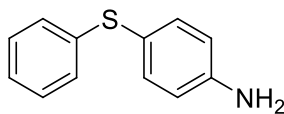
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 25.0 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 42.3 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 118.5 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 131.1 (2CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 143.3 (C_{Ar}), 172.7 (NH-C(O)-CH), 194.5 (Ar-C(O)-Ar).

Anm.: ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3483 (w), 2948 (m), 2797 (m), 2722 (m), 2515 (w), 1653 (s), 1597 (s), 1537 (s), 1407 (m), 1310 (s), 1277 (s), 1253 (s), 1176 (m), 1072 (m), 960 (m), 936 (m), 852 (m), 834 (m), 739 (s), 694 (vs), 624 (m), 549 (m), 508 (s), 433 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 309 [M(Base)+H] $^+$ (100).

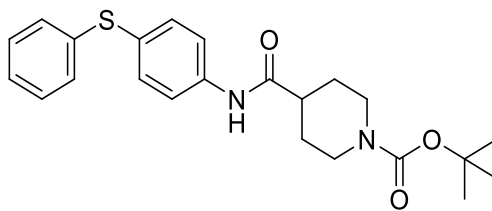
HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 308.1525, gefunden: 308.1506 [M(Base)] $^+$.

4-Phenylsulfanylanilin (18) ◇**Schl-28162** $C_{12}H_{11}NS$ $M = 201.29 \text{ g/mol}$

Das Produkt **18** wurde nach AAV 5 aus 1-Nitro-4-phenylsulfanylbenzen (**149**, 1386 mg, 6.00 mmol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6762 mg, 30.00 mmol) dargestellt und als hellbrauner Feststoff (1040 mg, 5.17 mmol, 86%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 5.50 (s, 2H, Ar-NH_2), 6.57-6.67 (m, 2H, H_{Ar}), 7.00-7.02 (m, 2H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.16-7.25 (m, 4H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 116.0 (2CH_{Ar}), 120.5 (C_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 127.3 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 136.3 (2CH_{Ar}), 139.8 (C_{Ar}), 147.2 (C_{Ar}).

tert*-Butyl-4-(4-(phenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (146)*Schl-28111** $C_{23}H_{28}N_2O_3S$ $M = 412.55 \text{ g/mol}$

Das Produkt **146** wurde nach AAV 1a aus 4-(Phenylsulfanyl)anilin (**18**, 302 mg, 1.50 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 344 mg, 1.50 mmol), EDC·HCl (431 mg, 2.25 mmol), HOBt (304 mg, 2.25 mmol) und Triethylamin (227 mg, 0.31 mL, 2.25 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus MTBE/Pentan 1:1 als hellbrauner Feststoff (110 mg, 0.27 mmol, 18%) erhalten.

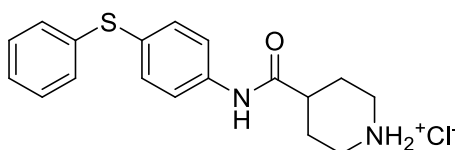
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.36-1.53 (m, 11H, $\text{O-C}-(\text{CH}_3)_3$; $\text{C(O)-CH}-(\text{CHH-CH}_2)_2$), 1.75-1.79 (m, 2H, $\text{C(O)-CH}-(\text{CHH-CH}_2)_2$), 2.48-2.55 (m, 1H, C(O)-CH-CH_2), 2.77 (m_c , 2H, $\text{N}-(\text{CHH-CH}_2)_2$), 3.97-4.01 (m, 2H, $\text{N}-(\text{CHH-CH}_2)_2$), 7.16-7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 7.29-7.38 (m, 4H, H_{Ar}), 7.64-7.67 (m, 2H, H_{Ar}), 10.06 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.1 ($\text{O-C}-(\text{CH}_3)_3$; $\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2$), 42.6 ($\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2$), 78.6 ($\text{O-C}-(\text{CH}_3)_3$), 120.1 (2CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar} ; C_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 133.5 (2CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 139.5 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 173.2 (NH-C(O)-CH).

Anm.: $\text{C(O)-CH}-(\text{CH}_2)_2$ wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(Phenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (**156**)

Schl-28126



$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OS}$

$M = 348.89 \text{ g/mol}$

Das Produkt **156** wurde nach AAV 2 aus Schl-28111 (**146**, 110 mg, 0.27 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als beiger Feststoff (80 mg, 0.23 mmol, 85%) erhalten.

Smp.: 194-198 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.79-1.87 (m, 2H, $\text{C(O)-CH}-(\text{CHH-CH}_2)_2$), 1.95-1.98 (m, 2H, $\text{C(O)-CH}-(\text{CHH-CH}_2)_2$), 2.65-2.71 (m, 1H, C(O)-CH-CH_2), 2.87-2.93 (m, 2H, $\text{NH}_2^+-(\text{CHH-CH}_2)_2$), 3.30-3.32 (m, 2H, $\text{NH}_2^+-(\text{CHH-CH}_2)_2$), 7.17-7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30-7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36-7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.67-7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 8.86 (m, 2H, NH_2^+), 10.06 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 25.0 ($\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2$), 42.3 ($\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2$), 120.2 (2CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 133.5 (2CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 172.3 (NH-C(O)-CH).

Anm.: ($\text{C(O)-CH}-(\text{CH}_2)_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

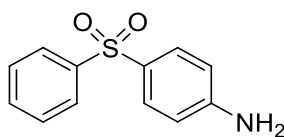
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3454 (m), 2946 (m), 2793 (m), 2724 (m), 1659 (s), 1641 (m), 1601 (s), 1533 (s), 1492 (vs), 1394 (m), 1311 (m), 1248 (m), 1085 (m), 1074 (m), 959 (m), 932 (m), 818 (s), 751 (s), 687 (s), 545 (s), 507 (s), 455 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 313 [$\text{M}(\text{Base})+\text{H}$] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$: 312.1296, gefunden: 312.1267 [$\text{M}(\text{Base})$] $^+$.

4-(Phenylsulfonyl)anilin (**144**) \diamond

Schl-28316



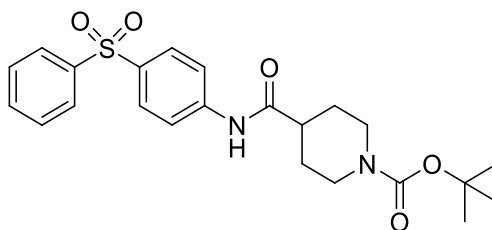
$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$

$M = 233.29 \text{ g/mol}$

Das Produkt **144** wurde nach AAV 5 aus (4-Nitrophenyl)phenylsulfon (**151**, 1316 mg, 5.00 mmol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5641 mg, 25.00 mmol) dargestellt und als farbloser Feststoff (1146 mg, 4.91 mmol, 98%) erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 6.16 (s, 2H, NH_2), 6.60-6.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53-7.67 (m, 5H, H_{Ar}), 7.81-7.83 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 113.0 (2CH_{Ar}), 125.3 (C_{Ar}), 126.4 (2CH_{Ar}), 129.4 (4CH_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 143.3 (C_{Ar}), 153.6 (C_{Ar}).

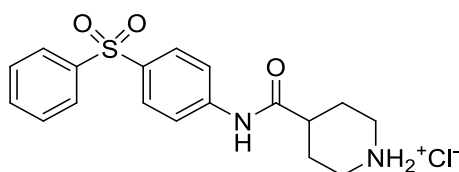
tert*-Butyl-4-(4-(phenylsulfonyl)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (148)*Schl-28324** $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $M = 444.54 \text{ g/mol}$

Unter Argonatmosphäre wurden Schl-28316 (**144**, 467 mg, 2.00 mmol, 1 eq) und *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 460 mg, 2.00 mmol, 1 eq) in absolutem Pyridin gelöst. Die Mischung wurde auf -15 °C gekühlt. POCl₃ (307 mg, 0.19 mL, 2.00 mmol, 1 eq) wurde langsam zugetropft. Nach 30 min wurde die Lösung auf Eis gegossen, mit HCl auf pH 1 gebracht und das Produkt mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt **148** wurde nach dem Entfernen des Lösungsmittels als beiger Feststoff (571 mg, 1.28 mmol, 64%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.37-1.50 (m, 11H, O-C-(CH₃)₃); C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂, 1.75-1.78 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.53 (m_c, 1H, C(O)-CH-CH₂), 2.76 (m_c, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 3.96-3.99 (m, 2H, N-(CHH-CH₂)₂), 7.58-7.68 (m, 3H, *H*_{Ar}), 7.80-7.92 (m, 6H, *H*_{Ar}), 10.38 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 28.1 (O-C-(CH₃)₃); (CH-(CH₂-CH₂)₂), 42.6 (CH-(CH₂-CH₂)₂), 78.6 (O-C-(CH₃)₃), 119.2 (2CH_{Ar}), 127.0 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 141.8 (C_{Ar}), 143.9 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 173.8 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH₂)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(Phenylsulfonyl)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (157)**Schl-28328** $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ $M = 380.89 \text{ g/mol}$

Das Produkt **157** wurde nach AAV 2 aus Schl-28324 (**148**, 500 mg, 1.12 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als beiger Feststoff (292 mg, 0.77 mmol, 68%) erhalten.

Smp.: 298 °C (Zersetzung).

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.76-1.85 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.95-1.98 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.71 (mc, 1H, C(O)-CH-CH $_2$), 2.88-2.90 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.29-3.31 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 7.58-7.69 (m, 1H, H_{Ar}), 7.84-7.92 (m, 6H, H_{Ar}), 8.72-9.05 (m, 2H, NH $_2^+$), 10.69 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.9 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.2 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 119.3 (2CH $_{\text{Ar}}$), 127.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 128.7 (2CH $_{\text{Ar}}$), 129.6 (2CH $_{\text{Ar}}$), 133.4 (CH $_{\text{Ar}}$), 134.6 (C $_{\text{Ar}}$), 144.7 (C $_{\text{Ar}}$), 143.8 (C $_{\text{Ar}}$), 172.9 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

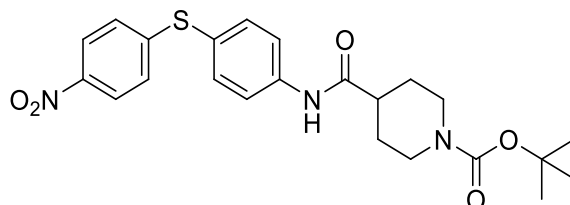
IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3032 (w), 2951 (w), 2660 (w), 1742 (w), 1686 (m), 1589 (m), 1532 (m), 1445 (w), 1302 (m), 1251 (m), 1195 (m), 1152 (s), 1106 (m), 959 (w), 908 (w), 837 (m), 730 (s), 682 (m), 670 (s), 583 (s), 562 (vs), 447 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 345 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 344.1195, gefunden: 344.1215 [M(Base)] $^+$.

***tert*-Butyl-4-(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat
(230)**

Schl-28141



$C_{23}H_{27}N_3O_5S$

$M = 457.54 \text{ g/mol}$

Das Produkt **230** wurde nach AAV 1c aus 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**20**, 369 mg, 1.50 mmol), *N*-Boc-Piperidin-4-carbonsäure (**50**, 344 mg, 1.50 mmol), HATU (741 mg, 1.95 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als gelber Feststoff (618 mg, 1.35 mmol, 90%) erhalten.

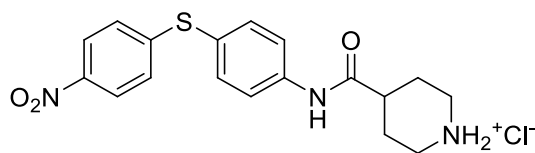
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.41-1.57 (m, 11H, O-C-(CH_3)₃); C(O)-CH-(CHH-CH_2)₂, 1.78-1.81 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH_2)₂), 2.55 (m_c, 1H, C(O)-CH- CH_2), 2.79 (m_c, 2H, N-(CHH-CH_2)₂), 3.99-4.02 (m, 2H, N-(CHH-CH_2)₂), 7.21-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53-7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.77-7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 8.10-8.13 (m, 2H, H_{Ar}), 10.20 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.1 (O-C-(CH_3)₃); CH-($\text{CH}_2\text{-CH}_2$)₂, 42.7 (CH-($\text{CH}_2\text{-CH}_2$)₂), 78.6 (O-C-(CH_3)₃), 120.5 (2 CH_{Ar}), 122.0 (C_{Ar}), 124.2 (2 CH_{Ar}), 125.9 (2 CH_{Ar}), 135.9 (2 CH_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 144.7 (C_{Ar}), 148.8 (C_{Ar}), 153.8 (N-C(O)-O), 173.4 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH_2)₂) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)piperidiniumchlorid (**158**)

Schl-28190



$C_{18}H_{20}ClN_3O_3S$

$M = 393.89 \text{ g/mol}$

Das Produkt **158** wurde nach AAV 2 aus Schl-28141 (**230**, 1141 mg, 2.49 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als gelber Feststoff (737 mg, 1.87 mmol, 75%) erhalten.

Smp.: 218-220 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.82-1.90 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.98-2.01 (m, 2H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.76 (mc, 1H, C(O)-CH-CH $_2$), 2.90 (mc, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.30-3.32 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 7.18-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53-7.56 (m, 2H, H_{Ar}), 7.83-7.84 (m, 2H, H_{Ar}), 8.10-8.13 (m, 2H, H_{Ar}), 9.08 (bs, 2H, NH $_2^+$), 10.63 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.9 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.2 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 120.6 (2CH $_{Ar}$), 122.1 (C_{Ar}), 124.2 (2CH $_{Ar}$), 126.0 (2CH $_{Ar}$), 135.8 (2CH $_{Ar}$), 141.0 (C_{Ar}), 144.7 (C_{Ar}), 148.7 (C_{Ar}), 172.7 (NH-C(O)-CH).

Anm.: (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$) wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

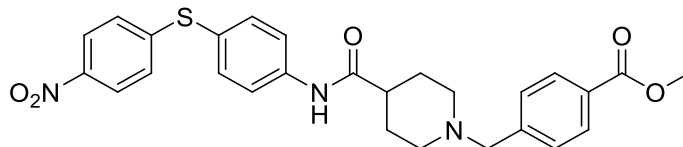
IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3536 (w), 2932 (w), 2789 (w), 2711 (w), 1682 (m), 1586 (m), 1534 (m), 1508 (m), 1335 (vs), 1304 (m), 1248 (m), 1083 (m), 959 (m), 855 (m), 832 (m), 741 (m), 544 (m), 527 (s), 467 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 358 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{18}H_{19}N_3O_3S$: 357.1147, gefunden: 357.1109 [M(Base)] $^+$.

Methyl-4-((4-(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)piperidin-1-yl)methyl)benzoat (68)

Schl-28236



$C_{27}H_{27}N_3O_5S$

$M = 505.59 \text{ g/mol}$

Das Produkt **68** wurde nach AAV 3b aus Schl-28190 (**158**, 315 mg, 0.80 mmol), Methyl-4-(brommethyl)benzoat (201 mg, 0.88 mmol) und K_2CO_3 (224 mg, 1.60 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH/Triethylamin 95:4.9:0.1) als gelber Feststoff (172 mg, 0.34 mmol, 43%) erhalten.

Smp.: 173-176 °C.

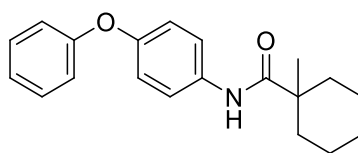
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.64-1.79 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$; C(O)-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.98-2.03 (m, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 2.37 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 2.85-2.88 (m, 2H, N-(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.55 (s, 2H, N-CH $_2$ -Ar), 3.85 (s, 3H, O-CH $_3$), 7.20-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46-7.54 (m, 4H, H_{Ar}), 7.77-7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.92-7.94 (m, 2H, H_{Ar}), 8.10-8.13 (m, 2H, H_{Ar}), 10.15 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.4 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.9 (C(O)-CH-(CH $_2$) $_2$), 52.0 (O-CH $_3$), 52.6 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 61.8 (N-CH $_2$ -C(O)), 120.5 (2CH $_{Ar}$), 121.9 (C_{Ar}), 124.2 (2CH $_{Ar}$), 125.9 (2CH $_{Ar}$), 128.2 (C_{Ar}), 128.8 (2CH $_{Ar}$), 129.1 (2CH $_{Ar}$), 135.9 (2CH $_{Ar}$), 141.2 (C_{Ar}), 144.5 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 148.8 (C_{Ar}), 166.2 (Ar-C(O)-O-CH $_3$), 174.0 (NH-C(O)-CH).

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3305 (w), 2980 (w), 1720 (s), 1666 (s), 1584 (m), 1515 (s), 1397 (w), 1337 (vs), 1275 (s), 1115 (m), 964 (m), 852 (m), 835 (m), 756 (m), 738 (m), 683 (m), 527 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 506 $[M+H]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{27}H_{27}N_3O_5S$: 505.1671, gefunden: 505.1627 $[M]^+$.

1-Methyl-*N*-(4-phenoxyphenyl)cyclohexancarbamid (93)**Schl-28115** $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $M = 309.40 \text{ g/mol}$

Das Produkt **93** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 370 mg, 2.00 mmol), 1-Methylcyclohexancarbonsäure (285 mg, 2.00 mmol), EDC·HCl (575 mg, 3.00 mmol), HOBt (405 mg, 3.00 mmol) und Triethylamin (101 mg, 0.14 mL, 2.00 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus Toluol als farblose Nadeln (120 mg, 0.39 mmol, 19%) erhalten.

Smp.: 130 °C.

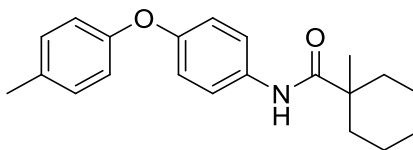
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.18 (s, 3H, C-CH₃), 1.78-1.89 (m, 8H, H_{cHex}), 2.06-2.09 (m, 2H, H_{cHex}), 6.95-7.01 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.66 (m, 2H, H_{Ar}), 9.17 (s, 1H, NH-C(O)-C-(CH₃)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 22.6 (2CH_{2cHex}), 25.3 (C-CH₃), 25.9 (CH_{2cHex}), 35.0 (2CH_{2cHex}), 42.9 (C-CH₃), 117.8 (2CH_{Ar}), 119.1 (2CH_{Ar}), 122.1 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 151.6 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 175.5 (NH-C(O)-C).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3290 (w), 2930 (m), 1639 (m), 1502 (m), 1486 (s), 1221 (vs), 1163 (m), 867 (m), 827 (m), 692 (s), 517 (m), 488 (w).

MS (ESI): m/z (%) = 310 [M+H]⁺ (100), 296 [M(-CH₃)+H]⁺ (85).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₀H₂₃NO₂: 309.1729, gefunden: 309.1753 [M]⁺.

1-Methyl-*N*-(4-(4-methylphenoxy)phenyl)cyclohexancarbamid (94)**Schl-28153** $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ $M = 323.43 \text{ g/mol}$

Das Produkt **94** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Methylphenoxy)anilin (**49**, 299 mg, 1.50 mmol), 1-Methylcyclohexancarbonsäure (214 mg, 1.50 mmol), EDC·HCl (431 mg, 2.25 mmol), HOBT (304 mg, 2.25 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus Pentan als farblose Nadeln (165 mg, 0.51 mmol, 34%) erhalten.

Smp.: 80-83 °C.

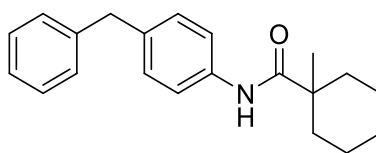
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.16 (s, 3H, C- CH_3), 1.27-1.53 (m, 8H, H_{cHex}), 2.05-2.08 (m, 2H, H_{cHex}), 2.27 (s, 3H, Ar- CH_3), 6.85-6.96 (m, 4H, H_{Ar}), 7.15-7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 9.15 (s, 1H, NH-C(O)-C).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 20.2 (Ar- CH_3), 22.6 ($2\text{CH}_{2\text{cHex}}$), 25.3 (C- CH_3), 26.0 ($\text{CH}_{2\text{cHex}}$), 35.0 ($2\text{CH}_{2\text{cHex}}$), 42.9 (C- CH_3), 118.1 (2CH_{Ar}), 118.5 (2CH_{Ar}), 122.0 (2CH_{Ar}), 130.2 (2CH_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}), 155.0 (C_{Ar}), 175.4 (NH-C(O)-C).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2915 (m), 2852 (m), 1799 (m), 1650 (m), 1497 (s), 1444 (m), 1222 (s), 1154 (m), 1057 (m), 1008 (s), 960 (m), 874 (s), 812 (s), 739 (vs), 469 (m), 424 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 324 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100), 346 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (20).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: 323.1885, gefunden: 323.1894 [M] $^+$.

N*-(4-Benzylphenyl)-1-methylcyclohexancarbamid (**95**)*Schl-28155** $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}$ $M = 307.43 \text{ g/mol}$

Das Produkt **95** wurde nach AAV 1a aus 4-Benzylanilin (**141**, 275 mg, 1.50 mmol), 1-Methylcyclohexancarbonsäure (214 mg, 1.50 mmol), EDC·HCl (431 mg, 2.25 mmol), HOBt (304 mg, 2.25 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus Et₂O als beige Plättchen (140 mg, 0.46 mmol, 30%) erhalten.

Smp.: 126-127 °C.

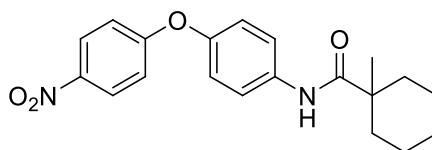
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.16 (s, 3H, C-CH₃), 1.24-1.51 (m, 8H, *H*_{cHex}), 2.04-2.07 (m, 2H, *H*_{cHex}), 3.88 (s, 2H, Ar-CH₂-Ar), 7.12-7.29 (m, 7H, *H*_{Ar}), 7.52-7.54 (m, 2H, *H*_{Ar}), 9.07 (s, 1H, NH-C(O)-C).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 22.6 (2CH_{2cHex}), 25.3 (C-CH₃), 25.9 (CH_{2cHex}), 35.0 (2CH_{2cHex}), 40.5 (Ar-CH₂-Ar), 42.8 (C-CH₃), 120.5 (2CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.5 (4CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 141.5 (C_{Ar}), 175.4 (NH-C(O)-C).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3282 (w), 2919 (m), 2849 (w), 1651 (m), 1596 (m), 1510 (s), 1406 (m), 1311 (s), 1249 (m), 1115 (m), 847 (m), 792 (m), 728 (s), 697 (vs), 600 (m), 510 (m), 453 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 308 [M+H]⁺ (100), 330 [M+Na]⁺ (95).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₁H₂₅NO: 307.1936, gefunden: 307.1938 [M]⁺.

1-Methyl-*N*-(4-(4-nitrophenoxy)phenyl)cyclohexancarbamid (96)**Schl-28152** $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ $M = 354.40 \text{ g/mol}$

Das Produkt **96** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 345 mg, 1.50 mmol), 1-Methylcyclohexancarbonsäure (214 mg, 1.50 mmol), EDC·HCl (431 mg, 2.25 mmol), HOBT (304 mg, 2.25 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus Toluol als beiger Feststoff (25 mg, 0.07 mmol, 5%) erhalten.

Smp.: 153-155 °C.

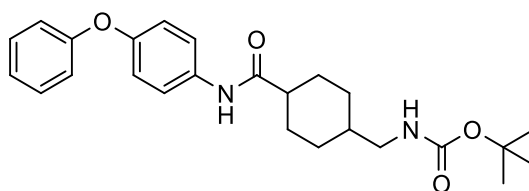
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.28 (s, 3H, C-CH₃), 1.37-1.65 (m, 8H, H_{cHex}), 2.00-2.05 (m, 2H, H_{cHex}), 6.97-7.09 (m, 4H, H_{Ar}), 7.39 (s, 1H, NH-C(O)-C), 7.59-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 8.17-8.21 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 22.7 (C-CH₃), 23.1 (2CH₂ cHex), 25.9 (CH₂ cHex), 35.9 (2CH₂ cHex), 43.8 (C-CH₃), 116.9 (2CH_{Ar}), 121.4 (2CH_{Ar}), 122.1 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 150.7 (C_{Ar}), 163.8 (C_{Ar}), 176.2 (NH-C(O)-C).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3301 (w), 2926 (w), 2849 (w), 1649 (m), 1589 (m), 1505 (s), 1488 (s), 1405 (m), 1342 (s), 1310 (m), 1229 (vs), 1194 (s), 1167 (s), 1115 (s), 1013 (w), 877 (m), 839 (s), 747 (m), 687 (s), 579 (m), 514 (s), 492 (m).

MS (EI): m/z (%) = 354 [M]⁺ (100).

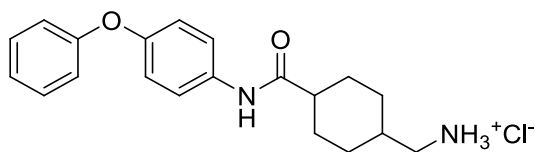
HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: 354.1580, gefunden: 354.1595 [M]⁺.

tert*-Butyl-*N*-((4-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)cyclohexyl)methyl)carbamate (**98**)*Schl-28027** $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ $M = 424.53 \text{ g/mol}$

Das Produkt **98** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 370 mg, 2.00 mmol), 4-(*N*-Boc-Aminomethyl)cyclohexancarbonsäure (**97**, 459 mg, 2.00 mmol), EDC·HCl (575 mg, 3.00 mmol), HOBT (405 mg, 3.00 mmol) und Triethylamin (202 mg, 0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (640 mg, 1.51 mmol, 74%) erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.94-1.05 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH-(CHH)}_2$), 1.44 (m, 10H, $\text{O-C-(CH}_3)_3$, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 1.52-1.62 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH-(CHH)}_2$), 1.86-1.89 (m, 2H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 1.99-2.02 (m, 2H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.14-2.21 (m, 1H, C(O)-CH-CH_2), 3.00 (t, $J = 5.50 \text{ Hz}$, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 4.61 (bs, 1H, NH-C(O)-O), 6.96-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.05-7.09 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29-7.33 (m, 3H, H_{Ar} , Ar-NH-C(O)), 7.46-7.50 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 28.6 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 29.2 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 29.9 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 37.9 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 46.5 (NH-C(O)-CH), 46.7 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 79.4 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 118.5 (2CH_{Ar}), 119.8 (2CH_{Ar}), 121.7 (2CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 129.8 (2CH_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 153.4 (C_{Ar}), 156.3 (C_{Ar}), 157.7 (N-C(O)-O), 174.1 (NH-C(O)-CH).

(4-(4-Phenoxyphenyl)carbamoyl)cyclohexylmethan ammoniumchlorid (99)**Schl-28028** $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $M = 360.88 \text{ g/mol}$

Das Produkt **99** wurde nach AAV 2 aus Schl-28027 (**98**, 640 mg, 1.51 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (433 mg, 1.20 mmol, 80%) erhalten.

Smp.: 278 °C.

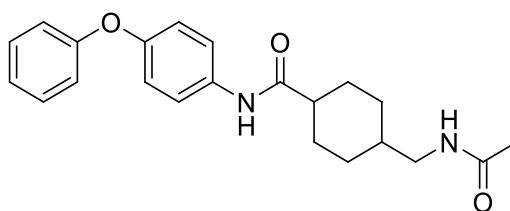
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 0.95-1.05 (m, 2H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH-(CHH)}_2$), 1.37-1.47 (m, 2H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH-(CHH)}_2$), 1.58 (mc, 1H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 1.85-1.87 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 2.31 (mc, 1H, C(O)-CH-CH_2), 2.70 (mc, 2H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 6.92-6.98 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61-7.65 (m, 2H, H_{Ar}), 7.95 (bs, 3H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 9.94 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.3 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 28.9 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 35.0 ($\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 44.3 ($\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$; NH-C(O)-CH), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 151.3 (C_{Ar}), 157.5 (C_{Ar}), 173.8 (NH-C(O)-CH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3252 (w), 3040 (w), 2940 (m), 1657 (s), 1535 (s), 1505 (s), 1487 (s), 1223 (vs), 747 (s), 690 (m), 511 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 325 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 325.1916, gefunden: 325.1883 [M(Base)] $^+$.

4-(Acetylaminomethyl)-N-(4-phenoxyphenyl)cyclohexancarbamid (105)**Schl-28031** $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

M = 366.45 g/mol

Das Produkt **105** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 185 mg, 1.00 mmol), 4-(Acetylamino)cyclohexancarbonsäure (199 mg, 1.00 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol), HOBt (203 mg, 0.28 mL, 1.50 mmol) und Triethylamin (202 mg, 0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (268 mg, 0.73 mmol, 73%) erhalten.

Smp.: 225-228 °C.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 0.87-0.97 (m, 2H, NH-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.33-1.45 (m, 3H, NH-CH₂-CH-(CHH)₂; NH-CH₂-CH), 1.76-1.87 (m, 7H, C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂; NH-C(O)-CH₃), 2.25 (m_c, 1H, C(O)-CH-CH₂), 2.91 (m_c, 2H, NH-CH₂-CH), 6.92-6.98 (m, 4H, H_{Ar}), 7.06-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.78 (t, J = 5.50 Hz, 1H, NH-CH₂-CH), 9.81 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 22.5 (NH-C(O)-CH₃), 28.6 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 29.6 (C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂), 37.0 (NH-CH₂-CH), 44.7 (NH-C(O)-CH), 44.8 (NH-CH₂-CH), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 151.3 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 169.0 (NH-C(O)-CH₃), 173.9 (NH-C(O)-CH).

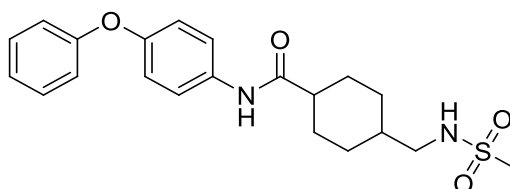
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3299 (m), 3265 (m), 2926 (w), 1650 (s), 1562 (s), 1536 (s), 1508 (s), 1223 (vs), 943 (w), 847 (m), 747 (m), 689 (s), 604 (m), 498 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 367 [M+H]⁺ (100).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{22}H_{26}N_2O_3Na$: 389.1841, gefunden: 389.1815 $[M+Na]^+$.

4-(Methylsulfonylaminomethyl)-*N*-(4-phenoxyphenyl)cyclohexancarbamid (106)

Schl-28032



$C_{21}H_{26}N_2O_4S$

$M = 402.51 \text{ g/mol}$

Das Produkt **106** wurde nach AAV 7a aus Schl-28028 (**99**, 200 mg, 0.56 mmol), Methansulfonylchlorid (77 mg, 0.05 mL, 0.67 mmol) und Triethylamin (170 mg, 0.23 mL, 1.68 mmol) dargestellt und als farbloser Feststoff (62 mg, 0.15 mmol, 28%) erhalten.

Smp.: 167-169 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 0.89-0.99 (m, 2H, NH-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.38-1.47 (m, 3H, NH-CH₂-CH-(CHH)₂; NH-CH₂-CH), 1.83-1.86 (m, 4H, C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂), 2.26 (m_c, 1H, C(O)-CH-CH₂), 2.80 (m_c, 2H, NH-CH₂-CH), 2.87 (s, 3H, NH-SO₂-CH₃), 6.93-6.99 (m, 5H, H_{Ar} ; NH-SO₂-CH₃), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 9.81 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

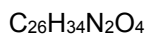
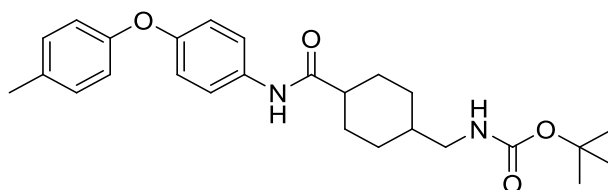
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.6 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 29.4 (C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂), 37.0 (NH-CH₂-CH), 44.8 (NH-CH₂-CH), 48.5 (NH-C(O)-CH; NH-SO₂-CH₃), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 151.3 (C_{Ar}), 157.5 (C_{Ar}), 173.9 (NH-C(O)-CH).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3268 (m), 2926 (w), 2856 (w), 1651 (s), 1591 (w), 1526 (m), 1305 (s), 1144 (vs), 1054 (s), 775 (s), 690 (s), 508 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 403 $[M+H]^+$ (100), 425 $[M+Na]^+$ (25).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{21}H_{26}N_2O_4SNa$: 425.1511, gefunden: 425.1468 $[M+Na]^+$.

***tert*-Butyl-*N*-((4-(4-(*p*-toloxy)phenylcarbamoyl)cyclohexyl)methyl)carbamate (**231**)**
Schl-28302

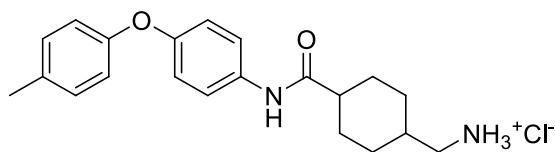


$M = 438.56 \text{ g/mol}$

Das Produkt **231** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Methylphenoxy)anilin (**49**, 199 mg, 1.00 mmol), 4-(*N*-Boc-Aminomethyl)cyclohexancarbonsäure (**97**, 257 mg, 1.00 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol), HOBt (203 mg, 1.50 mmol) und Triethylamin (202 mg, 0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (400 mg, 0.91 mmol, 91%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 0.85-0.94 (m, 2H, NH-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.34-1.43 (m, 12H, O-C-(CH₃)₃, NH-CH₂-CH; NH-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.73-1.83 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂; C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.20-2.27 (m, 4H, C(O)-CH-CH₂; Ar-CH₃), 2.79 (t, $J = 6.18 \text{ Hz}$, 2H, NH-CH₂-CH), 6.78-6.92 (m, 5H, NH-C(O)-O; H_{Ar}), 7.14-7.16 (m, 2H, H_{Ar}), 7.57-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 9.78 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 20.2 (Ar-CH₃), 28.3 (O-C-(CH₃)₃), 28.7 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 29.5 (C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂), 37.4 (NH-CH₂-CH), 44.8 (NH-C(O)-CH), 46.1 (NH-CH₂-CH), 77.3 (O-C-(CH₃)₃), 118.0 (2CH_{Ar}), 118.9 (2CH_{Ar}), 120.6 (2CH_{Ar}), 130.2 (2CH_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 152.0 (C_{Ar}), 155.0 (C_{Ar}), 155.7 (N-C(O)-O), 173.9 (NH-C(O)-CH).

(4-(4-(*p*-Tolyloxy)phenylcarbamoyl)cyclohexyl)methan ammoniumchlorid (100)**Schl-28305**C₂₁H₂₇ClN₂O₂

M = 374.90 g/mol

Das Produkt **100** wurde nach AAV 2 aus Schl-28302 (**231**, 303 mg, 0.69 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (205 mg, 0.55 mmol, 79%) erhalten.

Smp.: 284-286 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 0.95-1.04 (m, 2H, NH₃⁺-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.37-1.58 (m, 3H, NH₃⁺-CH₂-CH; NH₃⁺-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.85-1.87 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂; C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.20-2.33 (m, 4H, C(O)-CH-CH₂; Ar-CH₃), 2.66-2.68 (m, 2H, NH₃⁺-CH₂-CH), 6.83-6.93 (m, 4H, H_{Ar}), 7.15-7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 7.95 (NH₃⁺), 9.92 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 20.2 (Ar-CH₃), 28.3 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 28.9 (C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂), 35.0 (NH₃⁺-CH₂-CH), 44.3 (NH-C(O)-CH; NH₃⁺-CH₂-CH), 118.0 (2CH_{Ar}), 118.8 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 130.2 (2CH_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 152.0 (C_{Ar}), 155.0 (C_{Ar}), 173.7 (NH-C(O)-CH).

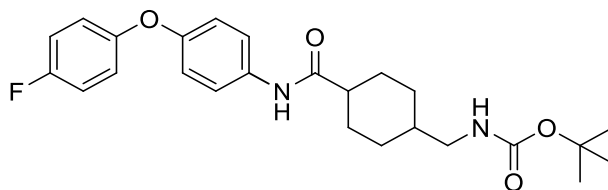
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3293 (w), 2916 (m), 2862 (m), 1654 (s), 1606 (m), 1524 (m), 1501 (vs), 1407 (w), 1235 (s), 1195 (m), 817 (m), 510 (m), 489 (m), 471 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 339 [M(Base)+H]⁺ (100), 380 [M(Base)+H+CH₃CN]⁺ (90).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₁H₂₆N₂O₂: 338.1994, gefunden: 338.1987 [M(Base)]⁺.

***tert*-Butyl-*N*-((4-(4-(4-fluorophenoxy)phenylcarbamoyl)cyclohexyl)-methyl)carbammat (232)**

Schl-28022



$C_{25}H_{31}FN_2O_4$

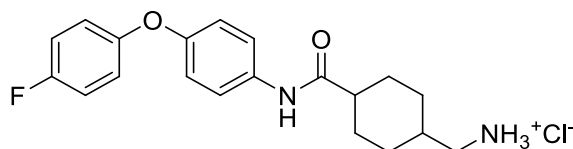
$M = 442.52 \text{ g/mol}$

Das Produkt **232** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Fluorphenoxy)anilin (**47**, 203 mg, 1.00 mmol), 4-(*N*-Boc-Aminomethyl)cyclohexancarbonsäure (**97**, 257 mg, 1.00 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol), HOBt (203 mg, 1.50 mmol) und Triethylamin (202 mg, 0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als hellbrauner Feststoff (315 mg, 0.71 mmol, 71%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 0.86-0.94 (m, 2H, NH-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.38 (s, 12H, O-C-(CH₃)₃, NH-CH₂-CH, NH-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.73-1.83 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂; C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.21-2.25 (m, 1H, C(O)-CH-CH₂), 2.79 (t, $J = 6.18 \text{ Hz}$, 2H, NH-CH₂-CH), 6.79 (t, $J = 6.18 \text{ Hz}$, 1H, NH-C(O)-O), 6.92-7.02 (m, 4H, H_{Ar}), 7.15-7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 9.79 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

(4-(4-(4-Fluorophenoxy)phenylcarbamoyl)cyclohexyl)methan ammoniumchlorid (101)

Schl-28023



$C_{20}H_{24}ClFN_2O_2$

$M = 378.87 \text{ g/mol}$

Das Produkt **101** wurde nach AAV 2 aus Schl-28022 (**232**, 315 mg, 0.71 mmol) dargestellt und nach Waschen mit Et₂O als hell violetter Feststoff (182 mg, 0.48 mmol, 68%) erhalten.

Smp.: 303-308 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 0.94-1.04 (m, 2H, NH₃⁺-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.37-1.46 (m, 2H, NH₃⁺-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.58 (mc, 1H, NH₃⁺-CH₂-CH), 1.84-1.87 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂; C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.31 (mc, 1H, C(O)-CH-CH₂), 2.66 (mc, 2H, NH₃⁺-CH₂-CH), 6.92-7.02 (m, 4H, H_{Ar}), 7.16-7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 7.99 (bs, 3H, NH₃⁺), 9.96 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 28.3 (C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂), 28.9 (NH₃⁺-CH₂-CH-(CH₂)₂), 35.0 (NH₃⁺-CH₂-CH), 44.3 (C(O)-CH-CH₂; NH₃⁺-CH₂-CH), 116.4 (d, J_{C,F} = 23.1 Hz, 2CH_{Ar}), 118.9 (2CH_{Ar}), 119.7 (d, J_{C,F} = 8.7 Hz, 2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 151.8 (C_{Ar}), 153.4 (C_{Ar}), 157.8 (d, J_{C,F} = 238.9 Hz, F-C_{Ar}), 173.8 (NH-C(O)-CH).

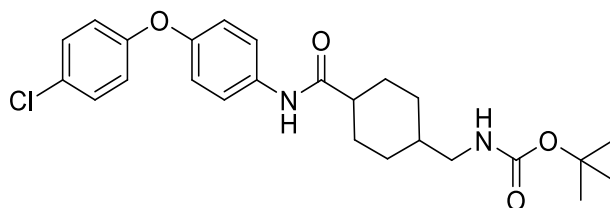
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3252 (w), 3046 (m), 2940 (m), 1656 (m), 1535 (m), 1493 (s), 1207 (s), 827 (s), 708 (m), 533 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 343 [M(Base)+H]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₀H₂₃N₂O₂F: 342.1744, gefunden: 342.1737 [M(Base)]⁺.

***tert*-Butyl-*N*-(4-(4-(4-chlorphenoxy)phenylcarbamoyl)cyclohexyl)-
methyl)carbammat (233)**

Schl-28055



$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4$

$M = 458.98 \text{ g/mol}$

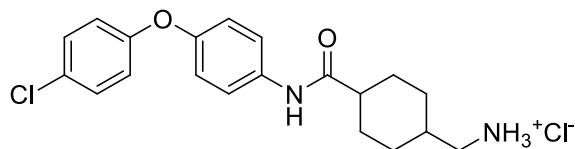
Das Produkt **233** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Chlorphenoxy)anilin (**48**, 439 mg, 2.00 mmol), 4-(*N*-Boc-Aminomethyl)cyclohexancarbonsäure (**97**, 459 mg, 2.00 mmol), EDC·HCl (575 mg, 3.00 mmol), HOBt (405 mg, 3.00 mmol) und Triethylamin (202 mg, 0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (518 mg, 1.13 mmol, 56%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 0.86-0.96 (m, 2H, NH-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.34-1.43 (m, 12H, O-C-(CH₃)₃, NH-CH₂-CH; NH-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.74-1.84 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂); C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.24 (m_c, 1H, C(O)-CH-CH₂), 2.79 (m_c, 2H, NH-CH₂-CH), 6.79 (m_c, 1H, NH-C(O)-O), 6.94-7.00 (m, 4H, H_{Ar}), 7.37-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61-7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 9.82 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.2 (O-C-(CH₃)₃), 28.7 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 29.5 (C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂), 37.4 (NH-CH₂-CH), 44.9 (NH-CH₂-CH), 46.0 (NH-C(O)-CH), 77.3 (O-C-(CH₃)₃), 119.3 (2CH_{Ar}), 119.6 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 150.9 (C_{Ar}), 155.7 (C_{Ar}), 156.5 (N-C(O)-O), 174.0 (NH-C(O)-CH).

**(4-(4-(4-Chlorphenoxy)phenylcarbamoyl)cyclohexyl)methan-
ammoniumchlorid (102)**

Schl-28255



$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_2$

$M = 395.32 \text{ g/mol}$

Das Produkt **102** wurde nach AAV 2 aus Schl-28055 (**233**, 245 mg, 0.53 mmol) dargestellt und als farbloser Feststoff (75 mg, 0.19 mmol, 36%) erhalten.

Smp.: 279-281 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 0.95-1.04 (m, 2H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH-(CHH)}_2$), 1.37-1.46 (m, 2H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH-(CHH)}_2$), 1.57-1.58 (m, 1H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 1.85-1.87 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$; $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.31 (m_c , 1H, C(O)-CH-CH_2), 2.67 (m_c , 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 6.94-7.00 (m, 4H, H_{Ar}), 7.37-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.66 (m, 2H, H_{Ar}), 7.94 (bs, 3H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 9.97 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.3 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 28.9 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 35.0 ($\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 44.3 ($\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$; $\text{NH}_3^+\text{-C(O)-CH}$), 119.3 (2CH_{Ar}), 119.6 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 150.9 (C_{Ar}), 156.5 (C_{Ar}), 173.8 (NH-C(O)-CH).

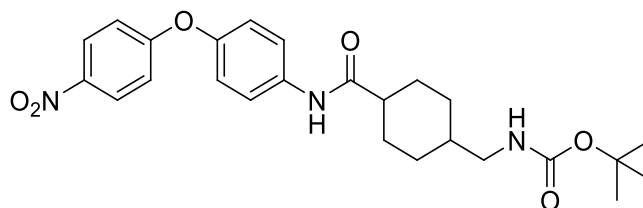
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3291 (w), 2915 (m), 1653 (s), 1606 (m), 1521 (s), 1505 (s), 1484 (vs), 1234 (s), 1093 (m), 828 (s), 517 (m), 500 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 359 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{20}H_{23}N_2O_2Cl$: 358.1448, gefunden: 358.1465 [M(Base)] $^+$.

***tert*-Butyl-*N*-((4-(4-(4-nitrophenoxy)phenylcarbamoyl)cyclohexyl)methyl)carbamate
(234)**

Schl-28033



$C_{25}H_{31}N_3O_6$

$M = 469.53 \text{ g/mol}$

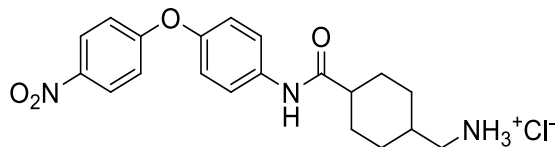
Das Produkt **234** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 460 mg, 2.00 mmol), 4-(*N*-Boc-Aminomethyl)cyclohexancarbonsäure (**97**, 459 mg, 2.00 mmol), EDC·HCl (575 mg, 3.00 mmol), HOBt (405 mg, 3.00 mmol) und Triethylamin (202 mg, 0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als gelber Feststoff (500 mg, 1.06 mmol, 53%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 0.89-0.96 (m, 2H, NH-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.36-1.44 (m, 12H, O-C-(CH₃)₃, NH-CH₂-CH, NH-CH₂-CH-(CHH)₂), 1.74-1.86 (m, 4H, C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂; C(O)-CH-(CHH-CH₂)₂), 2.27 (m_c, 1H, C(O)-CH-(CH₂)₂), 2.80 (m_c, 2H, NH-CH₂-CH), 6.79 (t, $J = 5.50 \text{ Hz}$, 1H, NH-C(O)-O), 7.06-7.13 (m, 4H, H_{Ar}), 7.70-7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 8.21-8.25 (m, 2H, H_{Ar}), 9.92 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.3 (O-C-(CH₃)₃), 28.7 (C(O)-CH-(CH₂)₂), 29.5 (C(O)-CH-(CH₂-CH₂)₂), 37.4 (NH-CH₂-CH), 44.9 (NH-C(O)-CH), 46.1 (NH-CH₂-CH), 77.3 (O-C-(CH₃)₃), 116.8 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 149.0 (C_{Ar}), 155.7 (N-C(O)-O), 163.54 (C_{Ar}), 174.2 (NH-C(O)-CH).

**(4-(4-(4-Nitrophenoxy)phenylcarbamoyl)cyclohexyl)methan-
ammoniumchlorid (103)**

Schl-28035



$C_{20}H_{24}ClN_3O_4$

$M = 405.88 \text{ g/mol}$

Das Produkt **103** wurde nach AAV 2 aus Schl-28033 (**234**, 500 mg, 1.06 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als gelber Feststoff (373 mg, 0.91 mmol, 87%) erhalten.

Smp.: 248-252 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 0.96-1.06 (m, 2H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH-(CHH)}_2$), 1.37-1.48 (m, 2H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH-(CHH)}_2$), 1.60 (m_c , 1H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 1.86-1.89 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$; $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.35 (m_c , 1H, $\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 2.67 (m_c , 2H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 7.06-7.14 (m, 4H, H_{Ar}), 7.73-7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 8.06 (bs, 3H, $\text{CH}_2\text{-NH}_3^+$), 8.21-8.25 (m, 2H, H_{Ar}), 10.15 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.3 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 28.9 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 35.0 ($\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 44.3 ($\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH, NH-C(O)-CH}$), 116.8 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 149.0 (C_{Ar}), 163.4 (C_{Ar}), 174.0 (NH-C(O)-CH).

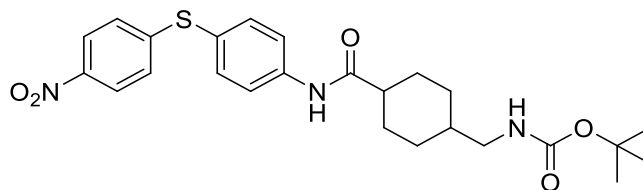
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3250 (w), 3048 (w), 2925 (m), 1654 (m), 1504 (s), 1486 (s), 1337 (s), 1236 (s), 1112 (m), 842 (m), 708 (m), 513 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 370 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{20}H_{23}N_3O_4$: 369.1689, gefunden: 369.1676 [M(Base)] $^+$.

***tert*-Butyl-*N*-(4-(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)cyclohexyl)methyl)carbamate (235)**

Schl-28303



$C_{25}H_{31}N_3O_5S$

$M = 485.60 \text{ g/mol}$

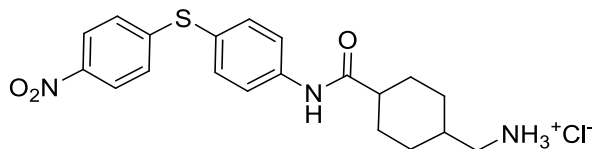
Das Produkt **235** wurde nach AAV 1d aus 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**20**, 369 mg, 1.50 mmol), 4-(*N*-Boc-Aminomethyl)cyclohexancarbonsäure (**97**, 386 mg, 1.50 mmol), HBTU (683 mg, 1.80 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus DCM als hellgelber Feststoff (145 mg, 0.30 mmol, 20%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 0.87-0.96 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH-(CHH)}_2$), 1.29-1.44 (m, 12H, $\text{O-C-(CH}_3)_3$, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}$; $\text{NH-CH}_2\text{-CH-(CHH)}_2$), 1.75-1.87 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$; $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.27-2.32 (m, 1H, C(O)-CH-CH_2), 2.80 (t, $J = 6.18 \text{ Hz}$, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 6.81 (NH-C(O)-O), 7.20-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.77-7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 8.10-8.12 (m, 2H, H_{Ar}), 10.10 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.3 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 28.6 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 29.5 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 37.4 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 45.0 (NH-C(O)-CH), 46.0 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 77.3 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 120.4 (2CH_{Ar}), 121.7 (C_{Ar}), 124.2 (2CH_{Ar}), 125.9 (2CH_{Ar}), 135.9 (2CH_{Ar}), 141.2 (C_{Ar}), 144.7 (C_{Ar}), 148.9 (C_{Ar}), 155.8 (N-C(O)-O), 174.7 (NH-C(O)-CH).

**(4-(4-(4-Nitrophenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)cyclohexyl)methan-
ammoniumchlorid (104)**

Schl-28319



$C_{20}H_{24}ClN_3O_3S$

$M = 421.94 \text{ g/mol}$

Das Produkt **104** wurde nach AAV 2 aus Schl-28303 (**235**, 140 mg, 0.29 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als gelber Feststoff (85 mg, 0.20 mmol, 70%) erhalten.

Smp.: 263-265 °C.

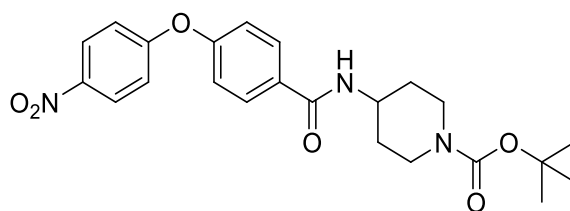
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 0.97-1.05 (m, 2H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH-(CHH)}_2$), 1.38-1.59 (m, 3H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$; $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH-(CHH)}_2$), 1.85-1.91 (m, 4H, $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$; $\text{C(O)-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.34-2.40 (m, 1H, C(O)-CH-CH_2), 2.66-2.69 (m, 2H, $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 7.20-7.26 (m, 4H, H_{Ar}), 7.52-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.80-7.82 (m, 2H, H_{Ar}), 7.95 (NH_3^+), 8.10-8.13 (m, 2H, H_{Ar}), 10.27 (s, 1H, Ar-NH-C(O)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.2 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2)_2$), 28.9 ($\text{C(O)-CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 35.0 ($\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 44.2 (NH-C(O)-CH), 44.4 ($\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}$), 120.4 (2CH_{Ar}), 121.8 (C_{Ar}), 124.2 (2CH_{Ar}), 125.9 (2CH_{Ar}), 135.9 (2CH_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 144.7 (C_{Ar}), 148.8 (C_{Ar}), 174.5 (NH-C(O)-CH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3304 (w), 2928 (m), 2856 (m), 1660 (s), 1604 (m), 1520 (s), 1397 (m), 1346 (vs), 1078 (w), 857 (m), 846 (m), 739 (m), 681 (w), 519 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 369 [M(Base)+H-NH_2] $^+$ (45), 386 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 385.1460, gefunden: 385.1477 [M(Base)] $^+$.

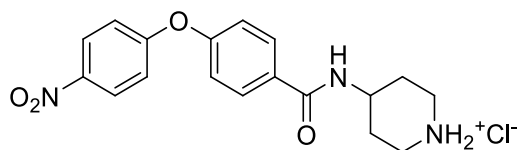
tert*-Butyl-4-(4-(4-nitrophenoxy)benzylamino)piperidin-1-carboxylat (236)*Schl-28189** $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ $M = 441.48 \text{ g/mol}$

Das Produkt **236** wurde nach AAV 1d aus 4-(4-Nitrophenoxy)benzoesäure (668 mg, 2.58 mmol), 1-Boc-Piperidin-4-amin (520 mg, 2.58 mmol), HBTU (1174 mg, 3.10 mmol) und Triethylamin (521 mg, 0.72 mL, 5.16 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1 \rightarrow 1:2) als blassgelber Feststoff (947 mg, 2.14 mmol, 83%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.37-1.49 (m, 11H, $\text{O-C-(CH}_3)_3$), $\text{NH-CH-(CHH-CH}_2)_2$, 1.77-1.81 (m, 2H, $\text{NH-CH-(CHH-CH}_2)_2$), 2.85 (mc, 2H, $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 3.93-4.04 (m, 3H, $\text{NH-CH-(CH}_2)_2$; $\text{N-(CHH-CH}_2)_2$), 7.18-7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 7.95-7.98 (m, 2H, H_{Ar}), 8.26-8.33 (m, 3H, H_{Ar} ; Ar-C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 28.0 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 31.3 ($\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$), 46.6 ($\text{NH-CH-(CH}_2)_2$), 78.6 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 118.0 (2CH_{Ar}), 119.6 (2CH_{Ar}), 126.2 (2CH_{Ar}), 129.8 (2CH_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 153.9 (N-C(O)-O), 156.7 (C_{Ar}), 162.1 (C_{Ar}), 164.5 (Ar-C(O)-NH).

Anm.: $\text{CH-(CH}_2\text{-CH}_2)_2$ wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

4-(4-(4-Nitrophenoxy)benzylamino)piperidiniumchlorid (192)**Schl-28215** $C_{18}H_{20}ClN_3O_4$

M = 377.82 g/mol

Das Produkt **192** wurde nach AAV 2 aus Schl-28189 (**236**, 200 mg, 0.45 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als beiger Feststoff (99 mg, 0.26 mmol, 58%) erhalten.

Smp.: 305 °C (unter Zersetzung).

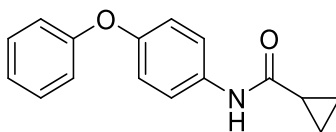
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.74-1.84 (m, 2H, NH-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 1.96-1.99 (m, 2H, NH-CH-(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.00 (mc, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 3.28-3.33 (m, 2H, NH $_2^+$ -(CHH-CH $_2$) $_2$), 4.02-4.10 (m, 1H, NH-CH-(CH $_2$) $_2$), 7.18-7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 7.99-8.01 (m, 2H, H_{Ar}), 8.27-8.29 (m, 2H, H_{Ar}), 8.55 (d, J = 7.33 Hz, 1H, Ar-C(O)-NH), 8.88 (bs, 2H, NH $_2^+$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.1 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 42.1 (CH-(CH $_2$ -CH $_2$) $_2$), 44.4 (NH-CH-(CH $_2$) $_2$), 118.1 (2CH $_{\text{Ar}}$), 119.7 (2CH $_{\text{Ar}}$), 126.2 (2CH $_{\text{Ar}}$), 130.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 131.1 (C $_{\text{Ar}}$), 142.7 (C $_{\text{Ar}}$), 156.8 (C $_{\text{Ar}}$), 162.1 (C $_{\text{Ar}}$), 164.9 (Ar-C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3301 (w), 2941 (w), 2801 (w), 2733 (w), 1636 (w), 1608 (m), 1522 (s), 1504 (s), 1486 (s), 1345 (m), 1240 (vs), 1158 (m), 872 (m), 851 (s), 762 (m), 656 (s), 504 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 342 [M(Base)+H] $^+$ (100).

HRMS (ESI): m/z berechnet für C $_{18}$ H $_{19}$ N $_3$ O $_4$: 341.1376, gefunden: 341.1390 [M(Base)] $^+$.

N*-(4-Phenoxyphenyl)cyclopropancarbamid (**107**)*Schl-28131** $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $M = 253.30 \text{ g/mol}$

Das Produkt **107** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 185 mg, 1.00 mmol), Cyclopropancarbonsäure (86 mg, 0.08 mL, 1.00 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol), HOBT (203 mg, 1.50 mmol) und Triethylamin (101 mg, 0.14 mL, 1.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (146 mg, 0.58 mmol, 58%) erhalten.

Smp.: 141-143 °C.

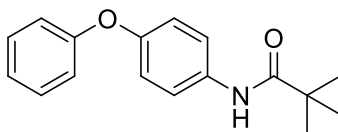
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 0.73-0.82 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.73-1.79 (m, 1H, CH), 6.94-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 10.17 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 7.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 14.4 (CH), 117.8 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.6 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 171.3 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3051 (w), 1660 (m), 1596 (m), 1541 (m), 1504 (s), 1488 (s), 1414 (s), 1234 (vs), 1203 (s), 1162 (m), 1103 (m), 961 (m), 889 (m), 873 (s), 781 (m), 762 (s), 749 (m), 689 (s), 514 (s), 497 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 254 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (10), 271 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ (100), 276 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (8).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 253.1103, gefunden: 253.1101 [M] $^+$.

2,2-Dimethyl-N-(4-phenoxyphenyl)propanamid (108)**Schl-28132** $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ $M = 269.34 \text{ g/mol}$

4-Phenoxyanilin (**11**, 560 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq) und K_2CO_3 (1008 mg, 7.30 mmol, 2.4 eq) wurden in einer 1:1 Mischung von EtOAc und H_2O gelöst. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und 2,2-Dimethylpropanoylchlorid (380 mg, 0.39 mL, 3.15 mmol, 1.05 eq) langsam zutropft. Nach einer Stunde Rühren bei RT wurden die Phasen getrennt und die organische Phase je einmal mit 1 M HCl-Lösung, H_2O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die so dargestellte Verbindung **108** wurde nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (490 mg, 1.82 mmol, 61%) erhalten.

Smp.: 110-112 °C.

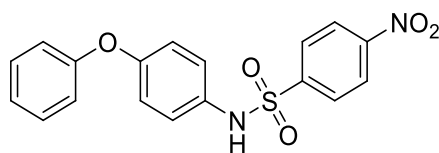
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.22 (s, 9H, $\text{C}-(\text{CH}_3)_3$), 6.94-6.98 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.66 (m, 2H, H_{Ar}), 9.19 (s, 1H, $\text{C}(\text{O})-\text{NH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 27.2 ($\text{C}-(\text{CH}_3)_3$), 39.0 ($\text{C}-(\text{CH}_3)_3$), 117.8 (2CH_{Ar}), 119.1 (2CH_{Ar}), 121.9 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 151.6 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 176.2 ($\text{C}(\text{O})-\text{NH}$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3337 (w), 1647 (m), 1603 (m), 1589 (m), 1524 (m), 1505 (s), 1488 (s), 1401 (m), 1224 (vs), 1165 (s), 1103 (m), 875 (m), 849 (s), 768 (s), 752 (s), 691 (s), 512 (s), 494 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (15), 287 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (100), 292 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (8), 556 $[2\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (95).

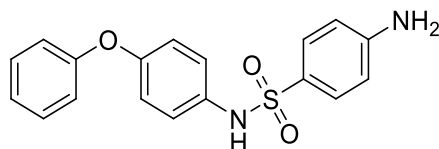
HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 269.1416, gefunden: 269.1412 $[\text{M}]^+$.

4-Nitro-*N*-(4-phenoxyphenyl)benzensulfonamid (109)**Schl-28076** $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $M = 370.38 \text{ g/mol}$

Unter Argonatmosphäre wurden 4-Phenoxyanilin (**11**, 370 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq) und Triethylamin (222 mg, 0.30 mL, 2.20 mmol, 1.1 eq) in absolutem DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. 4-Nitrobenzensulfonylchlorid (478 mg, 2.20 mmol, 1.1 eq) wurde ebenfalls in DCM gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wurde mit 1 M HCl-Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde nach Entfernung des Lösungsmittels aus EtOH umkristallisiert und das Produkt **109** als farbloser, wattleartiger Feststoff erhalten (160 mg, 0.22 mmol, 11%).

^1H -NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ (ppm) = 6.91-6.97 (m, 4H, H_{Ar}), 7.11-7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 7.34-7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 8.00-8.04 (m, 2H, H_{Ar}), 8.38-8.41 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 118.4 (2CH_{Ar}), 119.5 (2CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 123.5 (2CH_{Ar}), 124.6 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}), 153.8 (C_{Ar}), 156.6 (C_{Ar}).

4-Amino-*N*-(4-phenoxyphenyl)benzensulfonamid (110)**Schl-28127** $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $M = 340.40 \text{ g/mol}$

Das Produkt **110** wurde nach AAV 5 aus Schl-28076 (**109**, 160 mg, 0.48 mmol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (540 mg, 2.40 mmol) dargestellt und als farbloser Feststoff (92 mg, 0.27 mmol, 56%) erhalten.

Smp.: 177-179 °C.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 5.94 (s, 2H, NH_2), 6.52-6.57 (m, 2H, H_{Ar}), 6.87-6.92 (m, 4H, H_{Ar}), 7.03-7.11 (m, 3H, H_{Ar}), 7.32-7.37 (m, 4H, H_{Ar}), 9.71 (m, 1H, $\text{S(O}_2\text{)-NH}$).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 112.5 (2CH_{Ar}), 117.9 (2CH_{Ar}), 119.5 (2CH_{Ar}), 122.1 (2CH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 124.4 (C_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 152.4 (C_{Ar}), 152.8 (C_{Ar}), 157.1 (C_{Ar}).

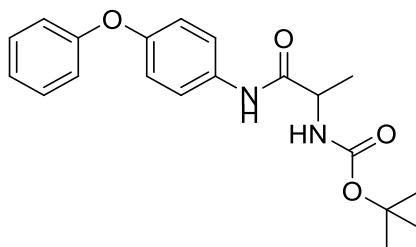
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3470 (w), 3364 (w), 3271 (w), 1628 (m), 1594 (m), 1503 (m), 1489 (m), 1316 (m), 1257 (m), 1211 (m), 1148 (s), 1090 (m), 892 (m), 829 (m), 746 (m), 697 (s), 687 (s), 641 (m), 556 (s), 542 (vs), 480 (s), 444 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 185 [$4\text{-Phenoxyanilin}+\text{H}$] $^+$ (100), 341 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (85), 358 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ (40).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 340.0882, gefunden: 340.0893 [M] $^+$.

***tert*-Butyl-*N*-(1-(4-phenoxyphenyl)carbamoyl)ethyl)carbamate (**237**)**

Schl-28065



$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$

$M = 356.42 \text{ g/mol}$

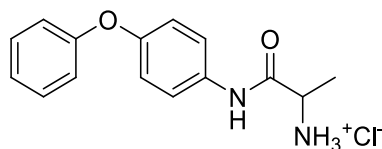
Das Produkt **237** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 185 mg, 1.00 mmol), Boc-DL-Ala-OH (189 mg, 1.00 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol), HOBt (203 mg, 1.50 mmol) und Triethylamin (101 mg, 0.14 mL, 1.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (306 mg, 0.86 mmol, 86%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.44-1.47 (m, 12H, CH-CH_3 ; $\text{O-C-(CH}_3)_3$), 4.32 (m_c, 1H, CH-CH_3), 4.99 (bs, 1H, $\text{NH-C-(O)-O-C-(CH}_3)_3$), 6.97-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.06-7.10 (m, 1H, H_{Ar}), 7.30-7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 8.38 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 17.7 (CH-CH_3), 28.5 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 50.8 (CH-CH_3), 80.8 ($\text{O-C-(CH}_3)_3$), 118.5 (2CH_{Ar}), 119.7 (2CH_{Ar}), 121.7 (2CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 153.5 (C_{Ar}), 156.3 (C_{Ar}), 157.7 (CH-NH-C(O)-O), 170.9 (C(O)-NH).

1-(4-Phenoxyphenylcarbamoyl)ethan ammoniumchlorid (**111**)

Schl-28073



$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$

$M = 292.76 \text{ g/mol}$

Das Produkt **111** wurde nach AAV 2 aus Schl-28065 (**237**, 306 mg, 0.86 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (80 mg, 0.27 mmol, 32%) erhalten.

Smp.: 200 °C (unter Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.47 (d, 3H, $J = 7.10 \text{ Hz}$, CH-CH_3), 4.06 (m_c, 1H, CH-CH_3), 6.96-7.05 (m, 4H, H_{Ar}), 7.09-7.13 (m, 1H, H_{Ar}), 7.35-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.64-7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 8.31 (bs, 3H, NH_3^+), 10.78 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 17.2 (CH-CH₃), 48.9 (CH-CH₃), 117.9 (2CH_{Ar}), 119.5 (2CH_{Ar}), 121.1 (2CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}), 157.1 (C_{Ar}), 168.0 (C(O)-NH).

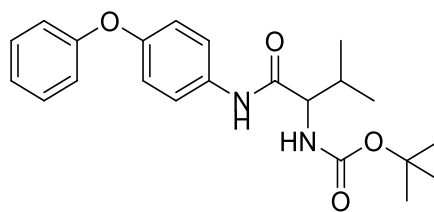
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2980 (m), 2936 (m), 1697 (m), 1551 (m), 1504 (s), 1486 (vs), 1231 (vs), 1113 (m), 825 (s), 693 (s), 513 (m), 488 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 257 [M(Base)+H]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₅H₁₆N₂O₂: 256.1212, gefunden: 256.1228 [M(Base)]⁺.

***tert*-Butyl-*N*-(2-methyl-1-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)propyl)carbamate (238)**

Schl-28066



C₂₂H₂₈N₂O₄

M = 384.47 g/mol

Das Produkt **238** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 185 mg, 1.00 mmol), Boc-DL-Val-OH (217 mg, 1.00 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol), HOBt (203 mg, 1.50 mmol) und Triethylamin (101 mg, 0.14 mL, 1.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (352 mg, 0.92 mmol, 92%) erhalten.

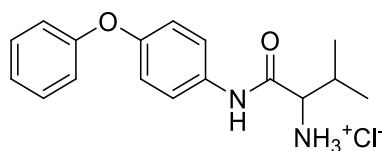
^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.00 (d, 3H, J = 6.64 Hz, CH-(CH₃)₂), 1.04 (d, 3H, J = 6.64 Hz, CH-(CH₃)₂), 1.56 (s, 9H, O-C-(CH₃)₃), 2.24-2.25 (m, 1H, CH-(CH₃)₂), 4.02 (m_c, 1H, CH-CH-(CH₃)₂), 5.15 (bs, 1H, NH-C-(O)-O-C-(CH₃)₃), 6.94-6.97 (m, 4H, H_{Ar}), 7.06-7.09 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29-7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 8.09 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 19.6 (CH-(CH₃)₂), 28.5 (O-C-(CH₃)₃), 30.8 (CH-(CH₃)₂), 61.1 (CH-CH-(CH₃)₂), 80.5 (O-C-(CH₃)₃), 118.5 (2CH_{Ar}),

119.7 (2CH_{Ar}), 121.7 (2CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 129.8 (2CH_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 153.5 (C_{Ar}), 156.6 (C_{Ar}), 157.7 (CH-NH-C(O)-O), 170.4 (C(O)-NH).

2-Methyl-1-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)propan-1-ammoniumchlorid (**112**)

Schl-28074



C₁₇H₂₁ClN₂O₂

M = 320.81 g/mol

Das Produkt **112** wurde nach AAV 2 aus Schl-28066 (**238**, 185 mg, 0.92 mmol) als beiger Feststoff (176 mg, 0.55 mmol, 60%) erhalten.

Smp.: 222 °C (unter Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.02 (d, 6H, *J* = 6.87 Hz, CH-(CH₃)₂), 2.21 (mc, 1H, CH-(CH₃)₂), 3.85 (mc, 1H, CH-CH-(CH₃)₂), 6.97-7.05 (m, 4H, *H*_{Ar}), 7.09-7.13 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.35-7.40 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.65-7.69 (m, 2H, *H*_{Ar}), 8.36 (bs, 3H, NH₃⁺), 10.9 (s, 1H, C(O)-NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 17.9 (CH-(CH₃)₂), 18.4 (CH-(CH₃)₂), 29.9 (CH-(CH₃)₂), 57.9 (CH-CH-(CH₃)₂), 118.0 (2CH_{Ar}), 119.5 (2CH_{Ar}), 121.2 (2CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}), 157.2 (C_{Ar}), 166.6 (C(O)-NH).

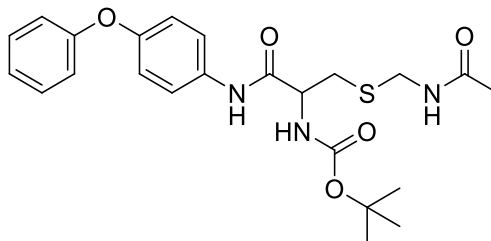
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3034 (w), 2970 (m), 2911 (m), 1692 (m), 1547 (m), 1505 (s), 1487 (s), 1226 (vs), 873 (w), 828 (m), 691 (m), 514 (m), 480 (s).

MS (ESI): *m/z* (%) = 285 [M(Base)+H]⁺ (100).

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₇H₂₀N₂O₂: 284.1525, gefunden: 284.1512 [M(Base)]⁺.

***tert*-Butyl-*N*-[2-(acetylaminomethylsulfanyl)-1-(4-phenoxy-phenylcarbamoyl)ethyl]carbamate (239)**

Schl-28294



$C_{23}H_{29}N_3O_5S$

$M = 459.56 \text{ g/mol}$

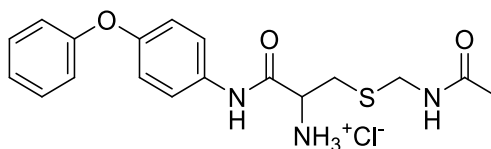
Das Produkt **239** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 560 mg, 3.00 mmol), Boc-Cys(Acm)-OH (877 mg, 3.00 mmol), EDC·HCl (863 mg, 4.50 mmol), HOBT (608 mg, 4.50 mmol) und Triethylamin (606 mg, 0.83 mL, 6.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als farbloser Feststoff (1063 mg, 2.31 mmol, 77%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.39 (s, 9H, O-C-(CH $_3$) $_3$), 1.86 (s, 3H, C(O)-CH $_3$), 2.78 (dd, 1H, $^2J = 13.51 \text{ Hz}$, $^3J = 9.16 \text{ Hz}$, CH-CHH-S), 2.92 (dd, 1H, $^2J = 13.51 \text{ Hz}$, $^3J = 5.27 \text{ Hz}$, CH-CHH-S), 4.24-4.33 (m, 3H, CH-CH $_2$ -S; S-CH $_2$ -NH), 6.95-7.01 (m, 4H, H_{Ar}), 7.08-7.14 (m, 2H, H_{Ar} ; CH-NH-C(O)-O), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61-7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 8.56 (mc, 1H, CH $_2$ -NH-C(O)), 9.99 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 22.6 (C(O)-CH $_3$), 28.2 (O-C-(CH $_3$) $_3$), 32.5 (CH-CH $_2$ -S), 40.5 (S-CH $_2$ -NH), 55.1 (CH-CH $_2$ -S), 78.3 (O-C-(CH $_3$) $_3$), 117.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 119.5 (2CH $_{\text{Ar}}$), 120.8 (2CH $_{\text{Ar}}$), 122.9 (CH $_{\text{Ar}}$), 129.9 (2CH $_{\text{Ar}}$), 134.7 (C $_{\text{Ar}}$), 151.8 (C $_{\text{Ar}}$), 155.4 (CH-NH-C(O)-O), 157.4 (C $_{\text{Ar}}$), 169.4 (C(O)-CH $_3$), 169.7 (C(O)-NH).

**2-(Acetylaminomethylsulfanyl)-1-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)-
ethan ammoniumchlorid (113)**

Schl-28300



$C_{18}H_{22}ClN_3O_3S$

$M = 395.90 \text{ g/mol}$

Das Produkt **113** wurde nach AAV 2 aus Schl-28294 (**239**, 1000 mg, 2.18 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (704 mg, 1.78 mmol, 82%) erhalten.

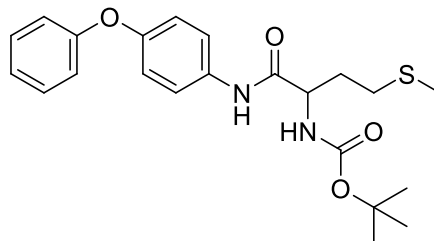
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.88 (s, 3H, C(O)-CH₃), 2.99 (dd, 1H, $^2J = 14.43 \text{ Hz}$, $^3J = 8.24 \text{ Hz}$, CH-CHH-S), 3.21 (dd, 1H, $^2J = 14.43 \text{ Hz}$, $^3J = 5.72 \text{ Hz}$, CH-CHH-S), 4.28-4.38 (m, 3H, CH-CH₂-S; S-CH₂-NH), 6.96-7.06 (m, 4H, H_{Ar}), 7.09-7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.69-7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 8.47 (bs, 3H, NH₃⁺), 8.99 (m_c, 1H, CH₂-NH-C(O)), 11.09 (s, 1H, C(O)-NH-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 22.6 (C(O)-CH₃), 31.3 (CH-CH₂-S), 55.1 (CH-CH₂-S), 118.0 (2CH_{Ar}), 119.5 (2CH_{Ar}), 121.2 (2CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 152.4 (C_{Ar}), 157.1 (C_{Ar}), 165.7 (C(O)-CH₃), 169.6 (C(O)-NH).

Anm.: S-CH₂-NH wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

***tert*-Butyl-*N*-(3-methylsulfanyl)-1-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)propylcarbamate
(240)**

Schl-28293



$C_{22}H_{28}N_2O_4S$

$M = 416.53 \text{ g/mol}$

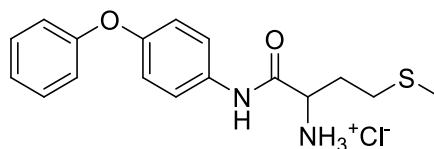
Das Produkt **240** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 560 mg, 3.00 mmol), Boc-Met-OH (748 mg, 3.00 mmol), EDC·HCl (863 mg, 4.50 mmol), HOBt (608 mg, 4.50 mmol) und Triethylamin (606 mg, 0.83 mL, 6.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als farbloser Feststoff (874 mg, 2.10 mmol, 70%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.39 (s, 9H, O-C-(CH₃)₃), 1.87-1.09 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂-S), 2.06 (s, 3H, S-CH₃), 2.43-2.53 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂-S), 4.13-4.14 (m, 1H, CH-CH₂-CH₂-S), 6.95-7.01 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.12 (m, 2H, H_{Ar} ; CH-NH-C(O)-O), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 9.99 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 14.6 (S-CH₃), 28.2 (CH-CH₂-CH₂-S), 29.3 (O-C-(CH₃)₃), 31.6 (CH-CH₂-CH₂-S), 54.3 (CH-CH₂-CH₂-S), 78.1 (O-C-(CH₃)₃), 117.8 (2CH_{Ar}), 119.5 (2CH_{Ar}), 121.0 (2CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 151.7 (C_{Ar}), 155.5 (CH-NH-C(O)-O), 157.4 (C_{Ar}), 170.6 (C(O)-NH).

**3-Methylsulfanyl-1-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)-
propan-1-ammoniumchlorid (114)**

Schl-28304



$C_{17}H_{21}ClN_2O_2S$

$M = 352.88 \text{ g/mol}$

Das Produkt **114** wurde nach AAV 2 aus Schl-28293 (**240**, 333 mg, 0.80 mmol) dargestellt und nach Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile durch Unterdruck in einen mit Stickstoff gekühlten Vorlagekolben als hellbrauner Schaum (260 mg, 0.74 mmol, 92%) erhalten.

Smp.: 59-60 °C.

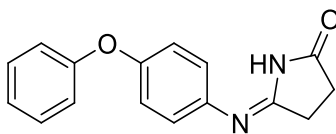
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 2.07-2.14 (m, 5H, S- CH_3 ; CH- CH_2 - CH_2 -S), 2.53-2.63 (m, 2H, CH- CH_2 - CH_2 -S), 4.13-4.14 (t, $J = 6.41 \text{ Hz}$, 1H, CH- CH_2 - CH_2 -S), 6.97-7.04 (m, 4H, H_{Ar}), 7.10-7.14 (m, 1H, H_{Ar}), 7.36-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.65-7.67 (m, 2H, H_{Ar}), 8.43 (bs, 3H, NH_3^+), 10.87 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 14.5 (S- CH_3), 28.3 (CH- CH_2 - CH_2 -S), 30.9 (CH- CH_2 - CH_2 -S), 52.3 (CH- CH_2 - CH_2 -S), 118.0 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 121.3 (2CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 152.5 (C_{Ar}), 157.1 (C_{Ar}), 166.7 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3039 (m), 2914 (m), 1673 (m), 1551 (m), 1504 (s), 1486 (s), 1307 (m), 1224 (vs), 1164 (m), 878 (m), 836 (m), 745 (m), 690 (s), 513 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 317 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{17}H_{20}N_2O_2S$: 316.1246, gefunden: 316.1232 [$\text{M}(\text{Base})$] $^+$.

(Z)- 5-(4-Phenoxyphenylimino)pyrrolidin-2-on (115)**Schl-28313** $C_{16}H_{14}N_2O_2$

M = 266.29 g/mol

Das Produkt **115** wurde nach AAV 1d aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 278 mg, 1.50 mmol), 3-Carbamoylpropansäure (176 mg, 1.50 mmol), HBTU (683 mg, 1.80 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als farbloser Feststoff (60 mg, 0.23 mmol, 15%) erhalten.

Smp.: 130 °C.

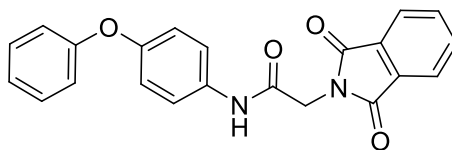
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 2.66-2.75 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 6.95-7.01 (m, 4H, H_{Ar}), 7.08-7.12 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 10.10 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 12.4 ($\text{C(O)-CH}_2\text{-CH}_2$), 31.3 ($\text{C(O)-CH}_2\text{-CH}_2$), 117.8 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.3 (C=N), 120.7 (2CH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 151.7 (C_{Ar}), 157.3 (C_{Ar}), 168.0 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3343 (w), 2253 (w), 1680 (s), 1612 (w), 1589 (w), 1546 (m), 1507 (s), 1489 (s), 1418 (m), 1242 (s), 1225 (vs), 874 (m), 850 (s), 767 (m), 749 (m), 693 (m), 656 (m), 523 (w), 509 (m), 490 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 267 [M+H] $^+$ (100), 284 [M+NH_4] $^+$ (40).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{16}H_{14}N_2O_2$: 266.1055, gefunden: 266.1057 [M] $^+$.

(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-N-(4-phenoxyphenyl)acetamid (116)**Schl-28135** $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ $M = 372.37 \text{ g/mol}$

Das Produkt **116** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 278 mg, 1.50 mmol), *N*-Phthaloylglycin (308 mg, 1.50 mmol), EDC·HCl (431 mg, 2.25 mmol), HOBT (304 mg, 2.25 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (360 mg, 0.97 mmol, 64%) erhalten.

Smp.: 222-224 °C.

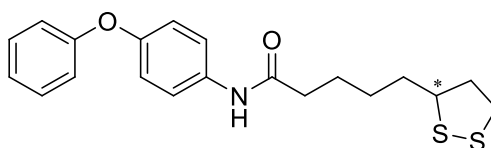
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 4.44 (s, 2H, C(O)-CH₂-N), 6.95-7.12 (m, 5H, H_{Ar}), 7.35-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56-7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.88-7.95 (m, 4H, H_{Ar}), 10.33 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 40.7 (C(O)-CH₂-N), 118.0 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 123.3 (2CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 131.6 (2C_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 134.7 (2CH_{Ar}), 152.1 (C_{Ar}), 157.2 (C_{Ar}), 164.5 (C(O)-NH), 167.5 (2N-C(O)).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3266 (w), 1725 (s), 1659 (s), 1589 (m), 1545 (m), 1505 (s), 1488 (s), 1413 (s), 1321 (m), 1235 (vs), 1117 (m), 950 (s), 826 (m), 745 (s), 716 (s), 688 (s), 505 (s), 470 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 373 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (25), 395 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₂H₁₆N₂O₄: 362.1110, gefunden: 372.1115 [M]⁺.

5-(1,2-Dithiolan-3-yl)-*N*-(4-phenoxyphenyl)pentanamid (117)**Schl-28138** $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}_2$ $M = 373.53 \text{ g/mol}$

Das Produkt **117** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 278 mg, 1.50 mmol), *R,S*-Liponsäure (**119**, 310 mg, 1.50 mmol), EDC·HCl (431 mg, 2.25 mmol), HOBT (304 mg, 2.25 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als zart grauer Feststoff (390 mg, 1.04 mmol, 70%) erhalten.

Smp.: 84-87 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.38-1.47 (m, 2H, C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.54-1.75 (m, 4H, C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.84-1.92 (m, 1H, S-CH₂-CHH), 2.30 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂), 2.38-2.46 (m, 1H, S-CH₂-CHH), 3.09-3.22 (m, 2H, S-CHH-CH₂), 3.60-3.67 (m, 1H, S-CH), 6.94-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 9.87 (s, 1H, C(O)-NH).

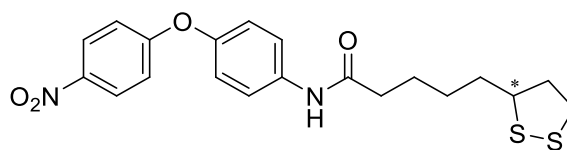
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.9 (C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 28.3 (C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 34.1 (C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 36.1 (S-CH₂-CH₂), 38.1 (C(O)-CH₂), 56.1 (S-CH), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 170.8 (C(O)-NH).

Anm.: S-CH₂-CH₂ wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3297 (m), 2934 (m), 2888 (w), 1650 (s), 1587 (m), 1523 (s), 1505 (s), 1486 (s), 1408 (m), 1227 (vs), 1161 (m), 1012 (m), 874 (m), 852 (m), 835 (s), 777 (m), 759 (s), 730 (s), 693 (s), 512 (s), 488 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 374 [M+H]⁺ (20), 396 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₃H₁₅NO₂S₂: 373.1170, gefunden: 373.1157 [M]⁺.

5-(1,2-Dithiolan-3-yl)-N-(4-(4-nitrophenoxy)phenyl)pentanamid (118)**Schl-28211** $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ $M = 418.53 \text{ g/mol}$

Das Produkt **118** wurde nach AAV 1d aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 460 mg, 2.00 mmol), *R,S*-Liponsäure (**119**, 412 mg, 2.00 mmol), HBTU (910 mg, 2.40 mmol) und Triethylamin (404 mg, 0.55 mL, 4.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kiesegel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als gelber Schaum (210 mg, 0.50 mmol, 25%) erhalten.

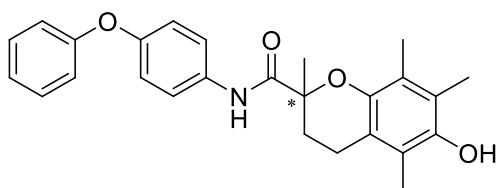
Smp.: 110-112 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.38-1.47 (m, 2H, C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.55-1.76 (m, 4H, C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.84-1.93 (m, 1H, S-CH₂-CHH), 2.32 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂), 2.39-2.46 (m, 1H, S-CH₂-CHH), 3.09-3.21 (m, 2H, S-CHH-CH₂), 3.61-3.67 (m, 1H, S-CH), 7.04-7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 7.69-7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 8.22-8.26 (m, 2H, H_{Ar}), 9.99 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.9 (C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 28.3 (C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 34.1 (C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 36.2 (S-CH₂-CH₂), 38.1 (C(O)-CH₂), 56.1 (S-CH), 116.9 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 121.0 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 163.4 (C_{Ar}), 171.1 (C(O)-NH).

Anm.: S-CH₂-CH₂ wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3291 (w), 2925 (w), 2854 (w), 1659 (m), 1606 (m), 1587 (m), 1503 (s), 1486 (s), 1406 (m), 1339 (s), 1229 (vs), 1194 (s), 1163 (s), 1109 (s), 842 (s), 748 (m), 509 (m), 489 (m).

6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-N-(4-phenoxyphenyl)chroman-2-carbamid (120)**Schl-28258** $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $M = 417.50 \text{ g/mol}$

Das Produkt **120** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 185 mg, 1.00 mmol), 6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbonsäure (**121**, 250 mg, 1.00 mmol), EDC·HCl (288 mg, 1.50 mmol), HOBt (203 mg, 1.50 mmol) und Triethylamin (202 mg, 0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt. Nach 15 h wurde HBTU (380 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) hinzugefügt und für weitere 12 h gerührt. In Abweichung zur AAV 1a wurde bei der Aufarbeitung ges. NaHCO_3 -Lösung anstelle von 1 M NaOH-Lösung verwendet. Nach Aufreinigung per SC (Cyclohexan/EtOAc 1:1) konnte Schl-28258 (**120**) als gelber Schaum (312 mg, 0.75 mmol, 75%) erhalten werden.

Smp.: 55-56 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.51 (s, 3H, C(O)-C-CH_3), 1.77-1.84 (m, 1H, C-CHH), 2.00 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$), 2.08 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$), 2.18 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$), 2.30-2.36 (m, 1H, C-CHH), 2.53-2.58 (m, 2H, $\text{C-CH}_2\text{-CH}_2$), 6.93-6.98 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.32-7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51 (s, 1H, OH), 7.59-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 9.19 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11.8 ($\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$), 12.1 ($\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$), 12.7 ($\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$), 20.1 (C(O)-C-CH_3), 23.8 ($\text{C-CH}_2\text{-CH}_2$), 29.3 ($\text{C-CH}_2\text{-CH}_2$), 77.4 (C(O)-C), 117.1 (C_{Ar}), 117.8 (2CH_{Ar}), 119.3 (2CH_{Ar}), 120.3 (C_{Ar}), 121.4 (C_{Ar}), 121.8 (2CH_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 143.8 (OH-C_{Ar}), 146.0 (O-C_{Ar}), 152.1 (C_{Ar}), 157.3 (C_{Ar}), 172.0 (C(O)-NH).

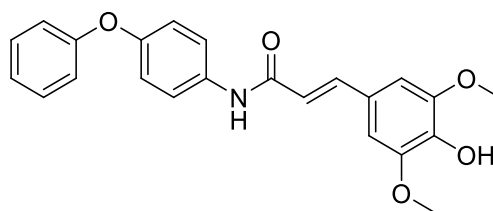
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3399 (w), 2925 (w), 1668 (m), 1589 (m), 1506 (s), 1487 (s), 1219 (vs), 1085 (s), 926 (m), 868 (m), 835 (s), 744 (m), 709 (m), 619 (m), 511 (m), 486 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 418 $[M+H]^+$ (15), 435 $[M+NH_4]^+$ (100), 440 $[M+Na]^+$ (50).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{26}H_{27}NO_4$: 417.1940, gefunden: 417.1935 $[M]^+$.

(*E*)-3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-*N*-(4-phenoxyphenyl)acrylamid (122**)**

Schl-28264



$C_{23}H_{21}NO_5$

$M = 391.42$ g/mol

Das Produkt **122** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 278 mg, 1.50 mmol), Sinapinsäure (**123**, 336 mg, 1.50 mmol), EDC·HCl (431 mg, 2.25 mmol), HOBt (304 mg, 2.25 mmol) und Triethylamin (152 mg, 0.21 mL, 1.5 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus DCM als beiger Feststoff (136 mg, 0.35 mmol, 23%) erhalten.

Smp.: 179-181 °C.

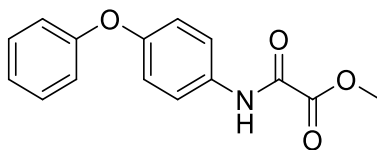
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 3.82 (s, 6H, 2x O-CH₃), 6.66 (d, 1H, $J = 15.57$ Hz, CH=CH-Ar), 6.92 (s, 2H, H_{Ar}), 6.96-7.02 (m, 4H, H_{Ar}), 7.08-7.12 (m, 1H, H_{Ar}), 7.35-7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50 (d, 1H, $J = 15.57$ Hz, CH=CH-Ar), 7.71-7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 8.87 (bs, 1H, OH), 10.12 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 56.0 (2x O-CH₃), 105.5 (2CH_{Ar}), 117.8 (2CH_{Ar}), 119.1 (CH=CH-Ar), 119.5 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 125.0 (C_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 140.8 (CH=CH-Ar), 148.1 (2C_{Ar}), 151.6 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 163.7 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3352 (w), 1655 (w), 1602 (w), 1507 (s), 1326 (m), 1224 (s), 1157 (s), 1109 (vs), 965 (s), 829 (m), 817 (m), 695 (m), 511 (m), 485 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 392 $[M+H]^+$ (100), 414 $[M+Na]^+$ (20).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{23}H_{21}NO_5$: 391.1420, gefunden: 391.1432 $[M]^+$.

Methyl(4-phenoxyphenylcarbamoyl)formiat (127)**Schl-28247** $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ $M = 271.27 \text{ g/mol}$

Das Produkt **127** wurde nach AAV 8b aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 560 mg, 3.00 mmol), Methyl(chlorcarbonyl)formiat (370 mg, 0.28 mL, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und als zartrosa Feststoff (564 mg, 2.07 mmol, 69%) erhalten.

Smp.: 96-99 °C.

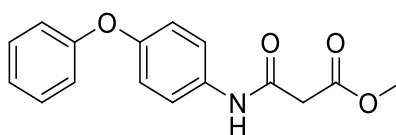
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 3.85 (s, 3H, O- CH_3), 6.98-7.14 (m, 5H, H_{Ar}), 7.36-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.74-7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 10.83 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 53.1 (O- CH_3), 118.2 (2 CH_{Ar}), 119.1 (2 CH_{Ar}), 122.2 (2 CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 130.0 (2 CH_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 153.0 (C_{Ar}), 155.0 (C_{Ar}), 156.9 (C(O)-NH), 161.1 (C(O)-C(O)-O- CH_3).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3324 (m), 1697 (m), 1505 (m), 1487 (m), 1286 (m), 1251 (m), 1223 (s), 1168 (m), 854 (m), 752 (s), 720 (s), 709 (m), 687 (s), 493 (vs).

MS (ESI): m/z (%) = 272 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100), 289 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ (30), 294 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (20).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 271.0844, gefunden: 271.0854 [M] $^+$.

Methyl(4-phenoxyphenylcarbamoyl)acetat (130)**Schl-28248** $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ $M = 285.29 \text{ g/mol}$

Das Produkt **130** wurde nach AAV 8b aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 560 mg, 3.00 mmol), Methyl(chlorcarbonyl)acetat (410 mg, 0.32 mL, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und als hellbrauner Feststoff (258 mg, 0.90 mmol, 30%) erhalten.

Smp.: 78-81 °C.

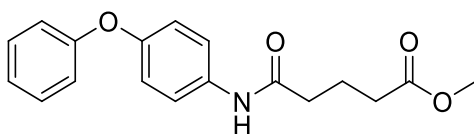
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 3.47 (s, 2H, C(O)-CH₂-C(O)), 3.66 (s, 3H, O-CH₃), 6.96-7.01 (m, 4H, H_{Ar}), 7.09-7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 7.35-7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 10.21 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 43.3 (C(O)-CH₂-C(O)), 51.9 (O-CH₃), 117.9 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 151.9 (C_{Ar}), 157.3 (C_{Ar}), 163.7 (C(O)-NH), 168.1 (C(O)-CH₂-C(O)-O-CH₃).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3275 (w), 1746 (s), 1649 (s), 1504 (m), 1488 (s), 1229 (vs), 1145 (s), 1011 (m), 852 (m), 750 (s), 692 (s), 511 (s), 486 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 286 [M+H]⁺ (100), 303 [M+NH₄]⁺ (15), 308 [M+Na]⁺ (5).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₆H₁₅NO₄: 285.1001, gefunden: 285.1005 [M]⁺.

Methyl-4-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)butanoat (135)**Schl-28249** $C_{18}H_{19}NO_4$ $M = 313.35 \text{ g/mol}$

Das Produkt **135** wurde nach AAV 8b aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 560 mg, 3.00 mmol), Methyl-4-(chlorcarbonyl)butanoat (490 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und als hellbrauner Feststoff (825 mg, 2.63 mmol, 88%) erhalten.

Smp.: 81-83 °C.

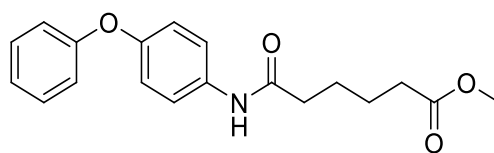
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.84 (quin, 2H, $J = 7.33 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 2.32-2.39 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 3.60 (s, 3H, O- CH_3), 6.94-6.98 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 9.90 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 20.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 32.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 35.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 51.2 (O- CH_3), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 151.5 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 170.3 (C(O)-NH), 173.0 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3246 (m), 1729 (s), 1650 (s), 1548 (s), 1316 (s), 1228 (s), 1194 (s), 1107 (s), 996 (m), 829 (s), 794 (s), 747 (s), 696 (s), 518 (s), 478 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 314 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100), 336 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (15).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{18}H_{19}NO_4$: 313.1314, gefunden: 313.1302 [M] $^+$.

Methyl-5-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)pentanoat (138)**Schl-28329** $C_{19}H_{21}NO_4$ $M = 327.37 \text{ g/mol}$

Das Produkt **138** wurde nach AAV 8b aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 560 mg, 3.00 mmol), Methyl-5-(chlorcarbonyl)pentanoat (536 mg, 0.47 mL, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als beiger Feststoff (829 mg, 2.53 mmol, 84%) erhalten.

Smp.: 110-112 °C.

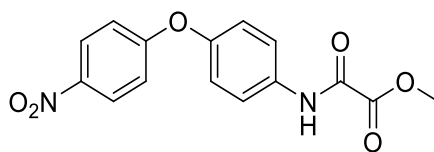
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.55-1.59 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 2.28-2.36 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 3.59 (s, 3H, O-CH_3), 6.94-6.98 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 9.89 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 24.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 33.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 35.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 51.2 (O-CH_3), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 170.7 (C(O)-NH), 173.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3359 (m), 2939 (w), 1719 (s), 1687 (vs), 1587 (w), 1536 (s), 1507 (s), 1488 (s), 1407 (s), 1305 (m), 1247 (s), 1223 (s), 1195 (s), 1160 (vs), 987 (m), 850 (s), 749 (s), 687 (s), 663 (s), 508 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 328 [M+H] $^+$ (60), 345 [M+NH_4] $^+$ (100), 350 [M+Na] $^+$ (15).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{19}H_{21}NO_4$: 327.1471, gefunden: 327.1445 [M] $^+$.

Methyl(4-(4-nitrophenoxy)phenylcarbamoyl)formiat (128)**Schl-28277** $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ $M = 316.27 \text{ g/mol}$

Das Produkt **128** wurde nach AAV 8b aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 690 mg, 3.00 mmol), Methyl(chlorcarbonyl)formiat (370 mg, 0.28 mL, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (805 mg, 2.55 mmol, 85%) erhalten.

Smp.: 188 °C.

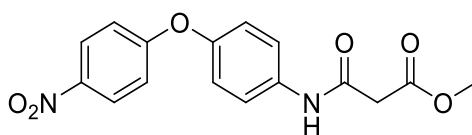
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 3.87 (s, 3H, O- CH_3), 7.10-7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20-7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 7.85-7.88 (m, 2H, H_{Ar}), 8.23-8.27 (m, 2H, H_{Ar}), 10.94 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 53.2 (O- CH_3), 117.1 (2 CH_{Ar}), 121.0 (2 CH_{Ar}), 122.4 (2 CH_{Ar}), 126.2 (2 CH_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 142.2 (C_{Ar}), 150.6 (C_{Ar}), 155.2 (C_{Ar}), 161.0 (C(O)-NH), 163.0 (C(O)-C(O)-O- CH_3).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3335 (m), 1738 (m), 1691 (s), 1587 (m), 1505 (s), 1488 (s), 1346 (s), 1294 (vs), 1167 (s), 1109 (m), 844 (m), 748 (m), 491 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 317 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (55), 334 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$, 339 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$: 316.0695, gefunden: 316.0689 [M] $^+$.

Methyl (4-(4-nitrophenoxy)phenylcarbamoyl)acetat (131)**Schl-28278** $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ $M = 330.29 \text{ g/mol}$

Das Produkt **131** wurde nach AAV 8b aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 740 mg, 3.00 mmol), Methyl(chlorcarbonyl)acetat (410 mg, 0.32 mL, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und als hellgelber Feststoff (810 mg, 2.45 mmol, 82%) erhalten.

Smp.: 148 °C.

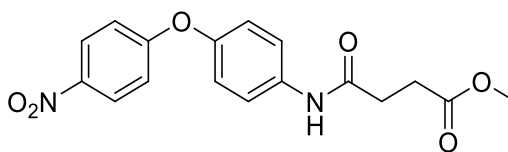
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 3.49 (s, 2H, C(O)-CH₂-C(O)), 3.67 (s, 3H, O-CH₃), 7.08-7.18 (m, 4H, H_{Ar}), 7.67-7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 8.22-8.26 (m, 2H, H_{Ar}), 10.32 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 43.4 (C(O)-CH₂-C(O)), 52.0 (O-CH₃), 117.0 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 121.1 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 142.1 (C_{Ar}), 149.6 (C_{Ar}), 163.3 (C_{Ar}), 164.0 (C(O)-NH), 168.1 (C(O)-CH₂-C(O)-O-CH₃).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3290 (w), 1743 (m), 1652 (s), 1503 (s), 1488 (s), 1344 (s), 1254 (s), 1230 (vs), 1161 (s), 1109 (s), 862 (s), 848 (s), 725 (s), 561 (s), 509 (s), 489 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 331 [M+H]⁺ (65), 348 [M+NH₄]⁺ (15), 353 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₆H₁₄N₂O₆: 330.0852, gefunden: 330.0848 [M]⁺.

Methyl-3-(4-(4-nitrophenoxy)phenylcarbamoyl)propanoat (133)**Schl-28233** $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ $M = 344.32 \text{ g/mol}$

Das Produkt **133** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 460 mg, 2.00 mmol), 3-(Methoxycarbonyl)propansäure (264 mg, 2.00 mmol), EDC·HCl (572 mg, 3.00 mmol), HOBT (405 mg, 4.00 mmol) und Triethylamin (404 mg, 0.55 mL, 4.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als gelber Feststoff (466 mg, 1.35 mmol, 68%) erhalten.

Smp.: 150-152 °C.

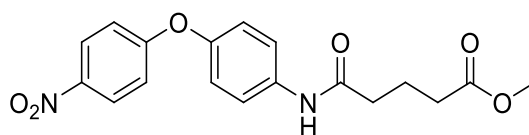
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 2.62 (bs, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 3.60 (s, 3H, O- CH_3), 7.07-7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 7.67-7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 8.21-8.25 (m, 2H, H_{Ar}), 10.12 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 30.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 51.4 (O- CH_3), 116.9 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 121.0 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 169.8 (C(O)-NH), 172.8 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3362 (m), 1728 (m), 1695 (m), 1613 (w), 1587 (w), 1547 (s), 1504 (s), 1487 (m), 1344 (m), 1103 (m), 853 (vs), 748 (m), 678 (s), 521 (s), 497 (m), 463 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 345 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (60), 367 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$: 344.1008, gefunden: 344.1024 [M] $^+$.

Methyl-4-(4-(4-nitrophenoxy)phenylcarbamoyl)butanoat (136)**Schl-28279** $C_{18}H_{18}N_2O_6$ $M = 358.35 \text{ g/mol}$

Das Produkt **136** wurde nach AAV 8b aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 690 mg, 3.00 mmol), Methyl-4-(chlorcarbonyl)butanoat (490 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 99:1) als hellbrauner Feststoff (983 mg, 2.74 mmol, 91%) erhalten.

Smp.: 134 °C.

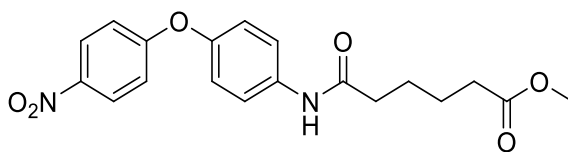
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.85 (quin, 2H, $J = 7.33 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 2.33-2.40 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 3.60 (s, 3H, O- CH_3), 7.06-7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 7.68-7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 8.19-8.31 (m, 2H, H_{Ar}), 10.02 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 20.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 32.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 35.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 51.3 (O- CH_3), 116.9 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 121.0 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 163.4 (C_{Ar}), 170.6 (C(O)-NH), 173.0 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3368 (m), 1721 (s), 1686 (s), 1538 (s), 1506 (s), 1487 (s), 1341 (s), 1249 (s), 1229 (vs), 1168 (s), 984 (m), 876 (s), 863 (s), 847 (s), 514 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (65), 381 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{18}H_{18}N_2O_6$: 358.1165, gefunden: 358.1180 $[\text{M}]^+$.

Methyl-5-(4-(4-nitrophenoxy)phenylcarbamoyl)pentanoat (139)**Schl-28331** $C_{19}H_{20}N_2O_6$

M = 372.37 g/mol

Das Produkt **139** wurde nach AAV 8b aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 690 mg, 3.00 mmol), Methyl-5-(chlorcarbonyl)pentanoat (536 mg, 0.47 mL, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als gelber Feststoff (877 mg, 2.36 mmol, 79%) erhalten.

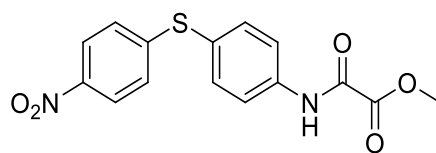
Smp.: 120-123 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.53-1.65 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 2.31-2.37 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 3.59 (s, 3H, O- CH_3), 7.07-7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 7.69-7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 8.19-8.31 (m, 2H, H_{Ar}), 10.01 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 24.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 33.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 36.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 51.2 (O- CH_3), 116.9 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 121.0 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 163.3 (C_{Ar}), 170.9 (C(O)-NH), 173.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3368 (m), 2953 (w), 1716 (s), 1693 (vs), 1611 (m), 1590 (m), 1505 (s), 1488 (s), 1407 (m), 1349 (s), 1255 (s), 1231 (s), 1160 (s), 952 (m), 845 (vs), 747 (m), 652 (s), 584 (m), 513 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 373 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (45), 390 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ (100), 395 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (10).

Methyl(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)formiat (129)**Schl-28250** $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $M = 332.33 \text{ g/mol}$

Das Produkt **129** wurde nach AAV 8b aus 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**20**, 740 mg, 3.00 mmol), Methyl(chlorcarbonyl)formiat (370 mg, 0.28 mL, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (903 mg, 2.72 mmol, 91%) erhalten.

Smp.: 203-205 °C.

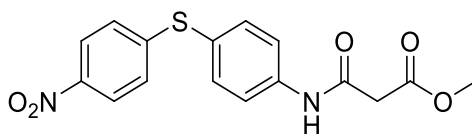
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 3.87 (s, 3H, O- CH_3), 7.25-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 7.92-7.94 (m, 2H, H_{Ar}), 8.12-8.14 (m, 2H, H_{Ar}), 11.06 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 53.3 (O- CH_3), 121.9 (2 CH_{Ar}), 124.3 (2 CH_{Ar}), 124.6 (2 CH_{Ar}), 126.5 (2 CH_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 145.0 (C_{Ar}), 148.1 (C_{Ar}), 155.5 (C(O)-NH), 160.7 (C(O)-C(O)-O- CH_3).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3246 (m), 1729 (s), 1650 (s), 1548 (s), 1316 (s), 1228 (s), 1194 (s), 1107 (s), 996 (m), 829 (s), 794 (s), 747 (s), 696 (s), 518 (s), 478 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 331 [M-H] $^-$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 332.0289, gefunden: 332.0299 [M] $^+$.

Methyl(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)acetat (132)**Schl-28265** $C_{16}H_{14}N_2O_5S$

M = 346.36 g/mol

Das Produkt **132** wurde nach AAV 8b aus 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**20**, 740 mg, 3.00 mmol), Methyl(chlorcarbonyl)acetat (410 mg, 0.32 mL, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und als hellgelber Feststoff (561 mg, 1.62 mmol, 54%) erhalten.

Smp.: 137 °C.

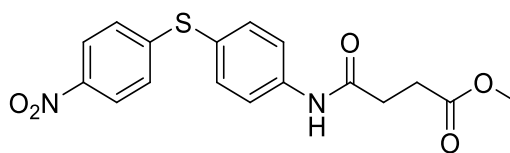
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 3.52 (s, 2H, C(O)-CH₂-C(O)), 3.67 (s, 3H, O-CH₃), 7.22-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 7.74-7.76 (m, 2H, H_{Ar}), 8.10-8.14 (m, 2H, H_{Ar}), 10.48 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 43.5 (C(O)-CH₂-C(O)), 52.0 (O-CH₃), 120.5 (2CH_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 124.2 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 136.0 (2CH_{Ar}), 140.5 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 148.6 (C_{Ar}), 164.4 (C(O)-NH), 168.0 (C(O)-CH₂-C(O)-O-CH₃).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3306 (w), 3187 (w), 3107 (w), 1744 (m), 1720 (m), 1666 (s), 1588 (s), 1533 (s), 1505 (s), 1340 (s), 1154 (s), 840 (vs), 741 (s), 518 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 347 [M+H]⁺ (70), 364 [M+NH₄]⁺ (15), 369 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₆H₁₄N₂O₅S: 346.0623, gefunden: 346.0636 [M]⁺.

Methyl-3-(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)propanoat (134)**Schl-28268** $C_{17}H_{16}N_2O_5S$ $M = 360.38 \text{ g/mol}$

Das Produkt **134** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**20**, 740 mg, 3.00 mmol), 3-(Methoxycarbonyl)propansäure (396 mg, 3.00 mmol), EDC·HCl (863 mg, 4.50 mmol), HOBT (608 mg, 4.50 mmol) und Triethylamin (606 mg, 0.83 mL, 6.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als gelber Feststoff (483 mg, 1.34 mmol, 45%) erhalten.

Smp.: 155 °C.

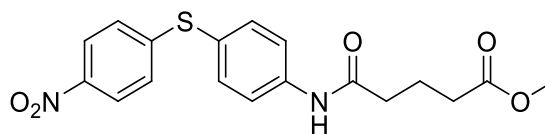
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 2.60-2.68 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 3.61 (s, 3H, O- CH_3), 7.21-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53-7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.75-7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 8.10-8.13 (m, 2H, H_{Ar}), 10.29 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 28.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 31.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 51.4 (O- CH_3), 120.3 (2CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 124.2 (2CH_{Ar}), 125.9 (2CH_{Ar}), 136.0 (2CH_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 148.8 (C_{Ar}), 170.3 (C(O)-NH), 172.8 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3346 (m), 1721 (m), 1690 (s), 1513 (s), 1327 (s), 1164 (s), 834 (vs), 740 (s), 683 (m), 519 (m), 469 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 361 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (70), 378 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ (10), 383 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{17}H_{16}N_2O_5S$: 360.0780, gefunden: 360.0758 [M] $^+$.

Methyl-4-(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)butanoat (137)**Schl-28269** $C_{18}H_{19}N_2O_5S$ $M = 374.41 \text{ g/mol}$

Das Produkt **137** wurde nach AAV 8b aus 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**20**, 740 mg, 3.00 mmol), Methyl(chlorcarbonyl)butanoat (490 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:1) als hellbrauner Feststoff (640 mg, 1.71 mmol, 57%) erhalten.

Smp.: 135 °C.

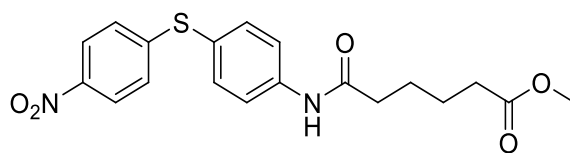
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.85 (quin, 2H, $J = 7.33 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 2.37-2.42 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 3.60 (s, 3H, O- CH_3), 7.20-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53-7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.76-7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 8.10-8.14 (m, 2H, H_{Ar}), 10.19 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 20.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 32.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 35.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 51.3 (O- CH_3), 120.4 (2CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 124.2 (2CH_{Ar}), 126.0 (2CH_{Ar}), 135.9 (2CH_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 148.8 (C_{Ar}), 171.1 (C(O)-NH), 173.0 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3344 (m), 3331 (m), 1718 (s), 1588 (m), 1508 (s), 1338 (vs), 1308 (s), 1170 (s), 1085 (m), 845 (s), 741 (m), 683 (m), 527 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 375 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (60), 397 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 374.0936, gefunden: 374.0948 [M] $^+$.

Methyl-5-(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)pentanoat (140)**Schl-28332** $C_{19}H_{20}N_2O_5S$ $M = 388.44 \text{ g/mol}$

Das Produkt **140** wurde nach AAV 8b aus 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**20**, 739 mg, 3.00 mmol), Methyl-5-(chlorcarbonyl)pentanoat (536 mg, 0.47 mL, 3.00 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als gelber Feststoff (286 mg, 0.74 mmol, 25%) erhalten.

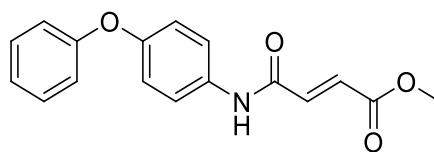
Smp.: 139-141 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.59-1.60 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 2.35-2.36 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 3.59 (s, 3H, O-CH_3), 7.21-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53-7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.76-7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 8.10-8.13 (m, 2H, H_{Ar}), 10.17 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 24.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 33.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 36.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$), 51.2 (O-CH_3), 120.4 (2CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 124.2 (2CH_{Ar}), 125.9 (2CH_{Ar}), 135.9 (2CH_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 144.7 (C_{Ar}), 148.8 (C_{Ar}), 171.4 (C(O)-NH), 173.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-O-CH}_3$).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3359 (m), 2940 (w), 1716 (m), 1697 (s), 1590 (m), 1575 (m), 1513 (s), 1397 (m), 1343 (m), 1306 (m), 1258 (m), 1198 (m), 1160 (s), 978 (m), 833 (vs), 740 (s), 671 (s), 519 (s), 457 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (5), 406 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (100), 411 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (5).

(*E*)-Methyl-3-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)propenoat (126)**Schl-28312** $C_{17}H_{15}NO_4$

M = 297.31 g/mol

Das Produkt **126** wurde nach AAV 1d aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 278 mg, 1.50 mmol), 3-(Methoxycarbonyl)propensäure (195 mg, 1.50 mmol), HBTU (683 mg, 1.80 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) und Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (241 mg, 0.81 mmol, 54%) erhalten.

Smp.: 162 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 3.76 (s, 3H, O- CH_3), 6.72 (d, 1H, J = 15.34 Hz, NH-C(O)-CH=CH), 6.97-7.04 (m, 4H, H_{Ar}), 7.10-7.14 (m, 1H, H_{Ar}), 7.22 (d, 1H, J = 15.34 Hz, NH-C(O)-CH=CH), 7.36-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.69-7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 10.57 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 52.1 (O- CH_3), 118.1 (2 CH_{Ar}), 119.4 (2 CH_{Ar}), 121.1 (2 CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 128.9 (NH-C(O)-CH=CH), 130.0 (2 CH_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 137.8 (NH-C(O)-CH=CH), 152.5 (C_{Ar}), 157.1 (C_{Ar}), 161.0 (C(O)-NH), 165.4 (CH_2 -C(O)-O- CH_3).

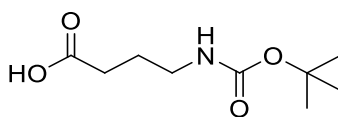
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3343 (m), 3064 (w), 1716 (m), 1678 (s), 1650 (m), 1543 (m), 1506 (m), 1487 (s), 1319 (s), 1249 (m), 1224 (s), 1207 (s), 1159 (s), 993 (s), 852 (m), 833 (m), 766 (m), 747 (s), 688 (vs), 512 (s), 494 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 284 [$M-CH_3+H$] $^+$ (60), 298 [$M+H$] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{17}H_{15}NO_4$: 297.1001, gefunden: 297.1008 [M] $^+$.

4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)butansäure (**241**) \diamond

Schl-28191



$C_9H_{17}NO_4$

$M = 203.24 \text{ g/mol}$

Für die Darstellung des Produkts **241** wurde Di-*tert*-butyl-dicarbonat (4802 mg, 22.0 mmol, 1.1 eq) in Et₂O und γ -Aminobuttersäure (**21**, 2062 mg, 20.0 mmol, 1.0 eq) in wässriger 1.6 M NaOH gelöst. Die Lösungen wurden vereinigt und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden wässrige und organische Phase getrennt und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl-Lösung auf pH 2 gebracht und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **241** wurde als farbloser Feststoff (2567 mg, 12.63 mmol, 63%) erhalten.

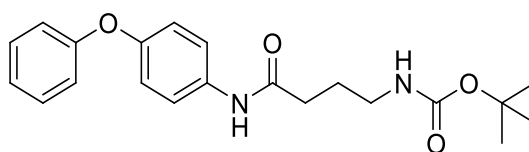
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.37 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 1.56-1.62 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19 (t, 2H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, CH₂-C(O)-OH), 2.90-2.94 (m, 2H, CH₂-NH), 6.78 (m, 1H, O-C(O)-NH), 11.99 (bs, 1H, C(O)-OH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 24.9 (CH₂-CH₂-CH₂), 28.2 (C-(CH₃)₃), 30.9 (CH₂-C(O)-OH), 77.3 (C-(CH₃)₃), 155.6 (O-C(O)-NH), 174.1 (C(O)-OH).

Anm.: CH₂-NH wird überdeckt von dem DMSO-Signal.

tert-Butyl-3-(4-phenoxyphenylcarbamoyl)propylcarbamate (**242**)^[142,144]

Schl-28137



$C_{21}H_{26}N_2O_4$

$M = 370.44 \text{ g/mol}$

Das Produkt **243** wurde nach AAV 1a aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 278 mg, 1.50 mmol), Schl-28191 (**241**, 305 mg, 1.50 mmol), EDC·HCl (431 mg, 2.25 mmol), HOBt (304 mg, 2.25 mmol) und Triethylamin (303 mg, 0.42 mL, 3.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als farbloser Feststoff (362 mg, 0.98 mmol, 65%) erhalten.

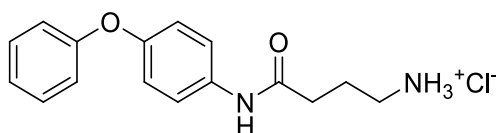
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.38 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 1.69 (mc, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.28 (t, 2H, J = 7.33 Hz, CH₂-C(O)-NH), 2.96 (mc, 2H, CH₂-NH), 6.81 (mc, 1H, O-C(O)-NH), 6.94-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 9.88 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.5 (CH₂-CH₂-CH₂), 28.2 (C-(CH₃)₃), 33.7 (CH₂-C(O)-NH), 77.4 (C-(CH₃)₃), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.6 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 155.6 (O-C(O)-NH), 157.4 (C_{Ar}), 170.6 (C(O)-NH).

Anm.: CH₂-NH wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

3-(4-Phenoxyphenylcarbamoyl)propan-1-ammoniumchlorid (**244**)

Schl-28159



C₁₆H₁₉ClN₂O₂

M = 306.79 g/mol

Das Produkt **244** wurde nach AAV 2 aus Schl-28137 (**242**, 360 mg, 0.97 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als farbloser Feststoff (262 mg, 0.85 mmol, 88%) erhalten.

Smp.: 180 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.88 (mc, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.44 (t, 2H, J = 7.33 Hz, CH₂-C(O)-NH), 2.83 (mc, 2H, CH₂-NH₃⁺), 6.93-7.00 (m, 4H, H_{Ar}),

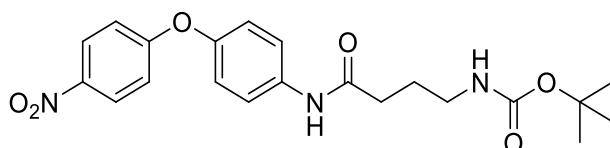
7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61-7.65 (m, 2H, H_{Ar}), 7.99 (bs, 3H, NH_3^+), 10.18 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 23.0 ($CH_2-CH_2-CH_2$), 32.9 ($CH_2-C(O)-NH$), 38.3 ($CH_2-NH_3^+$), 117.7 ($2CH_{Ar}$), 119.4 ($2CH_{Ar}$), 120.7 ($2CH_{Ar}$), 122.9 (CH_{Ar}), 129.9 ($2CH_{Ar}$), 135.1 (C_{Ar}), 151.5 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 170.1 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3297 (w), 2924 (m), 1651 (s), 1589 (m), 1546 (m), 1504 (vs), 1487 (s), 1405 (m), 1227 (s), 1194 (s), 1159 (m), 1012 (m), 875 (m), 845 (s), 745 (s), 689 (s), 587 (m), 545 (m), 507 (s).

***tert*-Butyl-3-(4-(4-nitrophenoxy)phenylcarbamoyl)propylcarbamate (**245**)**

Schl-28340



$C_{21}H_{25}N_3O_6$

$M = 415.44$ g/mol

Das Produkt **245** wurde nach AAV 1a aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 460 mg, 2.00 mmol), Schl-28191 (**241**, 406 mg, 2.00 mmol), EDC·HCl (575 mg, 3.00 mmol), HOBT (405 mg, 3.00 mmol) und Triethylamin (202 mg, 0.28 mL, 2.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als hellgelber Feststoff (622 mg, 1.50 mmol, 75%) erhalten.

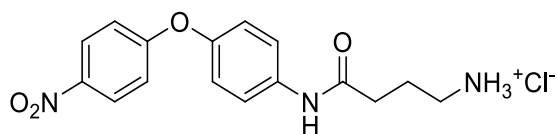
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.38 (s, 9H, C-(CH_3) $_3$), 1.70 (m_c, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.31 (t, 2H, $J = 7.33$ Hz, $CH_2-C(O)-NH$), 2.94-2.99 (m, 2H, CH_2-NH), 6.82 (m_c, 1H, O-C(O)-NH), 7.08-7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 7.68-7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 8.22-8.25 (m, 2H, H_{Ar}), 10.00 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.5 ($CH_2-CH_2-CH_2$), 28.2 (C-(CH_3) $_3$), 33.8 ($CH_2-C(O)-NH$), 77.4 (C-(CH_3) $_3$), 116.8 ($2CH_{Ar}$), 120.8 ($2CH_{Ar}$), 121.0 ($2CH_{Ar}$), 126.1 ($2CH_{Ar}$), 136.9 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 155.6 (O-C(O)-NH), 163.4 (C_{Ar}), 170.9 (C(O)-NH).

Anm.: CH₂-NH wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

3-(4-(4-Nitrophenoxy)phenylcarbamoyl)propan-1-ammoniumchlorid (**246**)

Schl-28343



C₁₆H₁₈ClN₃O₄

M = 351.78 g/mol

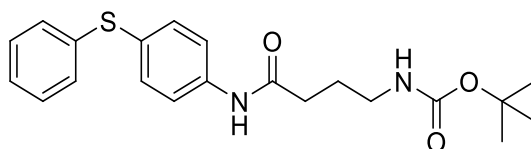
Das Produkt **246** wurde nach AAV 2 aus Schl-28340 (**245**, 600 mg, 1.44 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als farbloser Feststoff (440 mg, 1.25 mmol, 87%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.88 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.46 (t, 2H, *J* = 7.33 Hz, CH₂-C(O)-NH), 2.82-2.87 (m, 2H, CH₂-NH₃⁺), 7.08-7.16 (m, 4H, *H*_{Ar}), 7.72-7.74 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.95 (bs, 3H, NH₃⁺), 8.23-8.25 (m, 2H, *H*_{Ar}), 10.29 (s, 1H, C(O)-NH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 23.0 (CH₂-CH₂-CH₂), 32.9 (CH₂-C(O)-NH), 38.4 (CH₂-NH₃⁺), 116.9 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 121.0 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 149.2 (C_{Ar}), 163.4 (C_{Ar}), 170.3 (C(O)-NH).

tert-Butyl-3-(4-(phenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)propylcarbamate (**247**)

Schl-28252



C₂₁H₂₆N₂O₃S

M = 386.51 g/mol

Das Produkt **247** wurde nach AAV 1a aus Schl-28162 (**18**, 1007 mg, 5.00 mmol), Schl-28191 (**241**, 1016 mg, 5.00 mmol), EDC·HCl (1438 mg, 7.50 mmol), HOBT

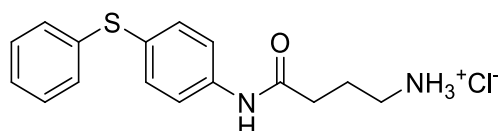
(1013 mg, 7.50 mmol) und Triethylamin (1010 mg, 1.38 mL, 10.00 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE/Pentan 1:1 als beiger Feststoff (1496 mg, 3.87 mmol, 77%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.37 (s, 9H, C-(CH $_3$) $_3$), 1.67-1.74 (quin, 2H, J = 7.10 Hz, CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$), 2.30 (t, 2H, J = 7.33 Hz, CH $_2$ -C(O)-NH), 2.96 (mc, 2H, CH $_2$ -NH), 6.81 (mc, 1H, O-C(O)-NH), 7.17-7.38 (m, 7H, H_{Ar}), 7.63-7.65 (m, 2H, H_{Ar}), 10.03 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 25.4 (CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$), 28.2 (C-(CH $_3$) $_3$), 33.8 (CH $_2$ -C(O)-NH), 40.4 (CH $_2$ -NH), 77.4 (C-(CH $_3$) $_3$), 120.0 (2CH $_{\text{Ar}}$), 126.2 (C $_{\text{Ar}}$), 126.3 (CH $_{\text{Ar}}$), 128.5 (2CH $_{\text{Ar}}$), 129.3 (2CH $_{\text{Ar}}$), 133.5 (2CH $_{\text{Ar}}$), 137.0 (C $_{\text{Ar}}$), 139.5 (C $_{\text{Ar}}$), 155.6 (O-C(O)-NH), 171.1 (C(O)-NH).

3-(4-(Phenylsulfanyl)phenylcarbamoyl)propan-1-ammoniumchlorid (**248**)

Schl-28261



C $_{16}$ H $_{19}$ ClN $_2$ OS

M = 322.85 g/mol

Das Produkt **248** wurde nach AAV 2 aus Schl-28252 (**247**, 500 mg, 1.29 mmol) dargestellt und nach Waschen mit MTBE als beiger Feststoff (370 mg, 1.14 mmol, 89%) erhalten.

Smp.: 194-196 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.87 (quin, 2H, J = 7.33 Hz, CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$), 2.46 (t, 2H, J = 7.33 Hz, CH $_2$ -C(O)-NH), 2.83 (mc, 2H, CH $_2$ -NH $_3^+$), 7.18-7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30-7.38 (m, 4H, H_{Ar}), 7.66-7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.93 (bs, 3H, NH $_3^+$), 10.31 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 22.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33.0 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 38.4 ($\text{CH}_2\text{-NH}_3^+$), 120.1 (2CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 133.5 (2CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 170.5 (C(O)-NH).

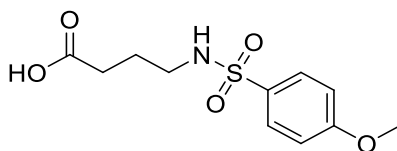
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3300 (w), 2981 (m), 2905 (m), 1660 (s), 1589 (m), 1509 (s), 1478 (s), 1312 (m), 837 (m), 752 (s), 737 (vs), 691 (s), 532 (m), 501 (m), 470 (w).

MS (ESI): m/z (%) = 273 [$\text{M}(\text{Base})\text{-NH}_2$] $^+$ (45), 287 [$\text{M}(\text{Base})\text{+H}$] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$: 286.1140, gefunden: 286.1134 [$\text{M}(\text{Base})$] $^+$.

4-(4-Methoxyphenylsulfonylamino)butansäure (**31**)

Schl-28178



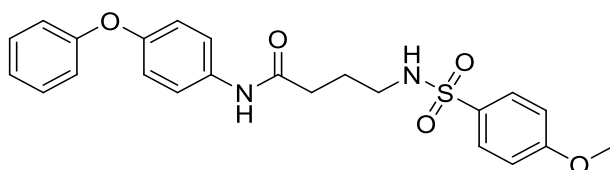
$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$

$M = 273.31 \text{ g/mol}$

Das Produkt **31** wurde nach AAV 7b aus γ -Aminobuttersäure (**21**, 1031 mg, 10.0 mmol), 4-Methoxybenzensulfonsäurechlorid (**22**, 2273 mg, 11.0 mmol) und Na_2CO_3 (2332 mg, 22.0 mmol) dargestellt und als farbloser Feststoff (1706 mg, 6.24 mmol, 62%) erhalten.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.54-1.61 (quin, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.20 (t, 2H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-C(O)-OH}$), 2.68-2.74 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.83 (s, 3H, Ar-O-CH_3), 7.08-7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 7.43 (m_c , 1H, $\text{SO}_2\text{-NH}$), 7.68-7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 12.00 (bs, 1H, C(O)-OH)

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 30.6 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-OH}$), 41.8 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 55.6 (Ar-O-CH_3), 114.3 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 162.0 (C_{Ar}), 173.9 (C(O)-OH).

4-(4-Methoxyphenylsulfonylamino)-N-(4-phenoxyphenyl)butanamid (33)**Schl-28197** $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $M = 440.51 \text{ g/mol}$

Das Produkt **33** wurde nach AAV 1c aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 926 mg, 5.00 mmol), Schl-28178 (**31**, 1367 mg, 5.00 mmol), HATU (2472 mg, 6.50 mmol) und Triethylamin (505 mg, 0.70 mL, 5.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als farbloser Feststoff (1509 mg, 3.43 mmol, 69%) erhalten.

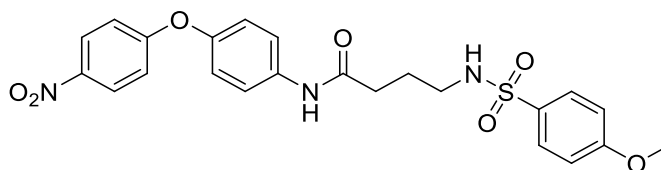
Smp.: 130 °C.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.69 (quin, 2H, $J = 7.16 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.31 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 2.75 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.82 (s, 3H, Ar-O- CH_3), 6.93-6.98 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.12 (m, 3H, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45 (m_c , 1H, $\text{SO}_2\text{-NH}$), 7.55-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 7.70-7.74 (m, 2H, H_{Ar}), 9.86 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 42.1 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 55.5 (Ar-O- CH_3), 114.3 (2CH_{Ar}), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.3 (2CH_{Ar}), 120.6 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 162.0 (C_{Ar}), 170.3 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3260 (w), 1660 (m), 1594 (m), 1487 (m), 1230 (s), 1147 (s), 1095 (m), 1079 (m), 832 (m), 690 (m), 573 (s), 558 (vs).

MS (ESI): m/z (%) = 441 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (20), 458 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ (16), 463 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100).

4-(4-Methoxyphenylsulfonylamino)-N-(4-(4-nitrophenoxy)phenyl)butanamid (34)**Schl-28200** $C_{23}H_{23}N_3O_7S$

M = 485.51 g/mol

Das Produkt **34** wurde nach AAV 1c aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 463 mg, 2.50 mmol, 1.00 eq), Schl-28178 (**31**, 683 mg, 2.50 mmol), HATU (1236 mg, 3.25 mmol) und Triethylamin (253 mg, 0.4 mL, 2.50 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als gelber Feststoff (674 mg, 1.39 mmol, 56%) erhalten.

Smp.: 169 °C.

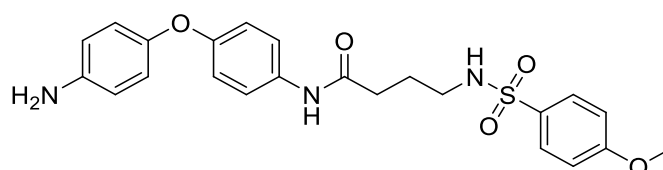
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.70 (quin, 2H, $J = 7.16$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.33 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 2.75 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.83 (s, 3H, Ar-O-CH_3), 7.07-7.15 (m, 6H, H_{Ar}), 7.46 (bs, 1H, $\text{SO}_2\text{-NH}$), 7.65-7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 7.70-7.74 (m, 2H, H_{Ar}), 8.21-8.26 (m, 2H, H_{Ar}), 9.97 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 42.0 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 55.5 (Ar-O-CH_3), 114.3 (2CH_{Ar}), 116.8 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 162.0 (C_{Ar}), 163.3 (C_{Ar}), 170.5 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3367 (w), 3157 (w), 2934 (w), 1658 (m), 1503 (s), 1487 (s), 1245 (s), 1147 (s), 827 (s), 667 (s), 567 (s), 548 (vs), 528 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 503 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (30), 508 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (80).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{23}H_{23}N_3O_7S$: 485.1257, gefunden: 485.1281 $[\text{M}]^+$.

N*-(4-(4-Aminophenoxy)phenyl)-4-(4-methoxyphenylsulfonylamino)butanamid (35)*Schl-28203** $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $M = 455.53 \text{ g/mol}$

Das Produkt **35** wurde nach AAV 5 aus Schl-28200 (**34**, 607 mg, 1.25 mmol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1410 mg, 6.35 mmol) dargestellt. Nach 44 h wurde erneut $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (846 mg, 3.75 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 4 h refluxiert. Nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 95:5) wurde das Produkt als brauner Feststoff (425 mg, 0.93 mmol, 75%) erhalten.

Smp.: 121 °C.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.67 (quin, 2H, $J = 7.16 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.27 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 2.70-2.77 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.82 (s, 3H, Ar-O-CH_3), 4.90 (s, 2H, Ar-NH_2), 6.55-6.59 (m, 2H, H_{Ar}), 6.70-6.74 (m, 2H, H_{Ar}), 6.78-6.82 (m, 2H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41-7.48 (m, 3H, H_{Ar} ; $(\text{SO}_2)\text{-NH}$), 7.69-7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 9.74 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 25.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 42.1 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 55.5 (Ar-O-CH_3), 114.2 (2CH_{Ar}), 114.8 (2CH_{Ar}), 116.9 (2CH_{Ar}), 120.2 (2CH_{Ar}), 120.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 145.1 (C_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}), 154.2 (C_{Ar}), 162.0 (C_{Ar}), 170.1 (C(O)-NH).

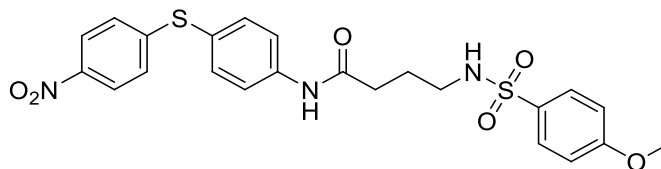
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3289 (w), 3256 (w), 1651 (m), 1594 (m), 1495 (s), 1312 (m), 1298 (m), 1223 (m), 1147 (vs), 827 (s), 555 (vs), 512 (s), 498 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 473 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (24), 478 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (53).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 455.1515, gefunden: 455.1502 $[\text{M}]^+$.

**4-(4-Methoxyphenylsulfonylamino)-N-(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)-
butanamid (37)**

Schl-28297/BI-6C8 [95,140]



$C_{23}H_{23}N_3O_6S_2$

$M = 501.58 \text{ g/mol}$

Das Produkt **37** wurde nach AAV 1c aus 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**20**, 1478 mg, 6.00 mmol), Schl-28178 (**31**, 1640 mg, 6.00 mmol), HATU (2966 mg, 7.80 mmol) und Triethylamin (788 mg, 1.1 mL, 7.80 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als gelber Feststoff (907 mg, 1.81 mmol, 30%) erhalten. In Abweichung zur AAV 1c wurde EtOAc anstelle von DCM zur Extraktion verwendet.

Smp.: 190 °C.

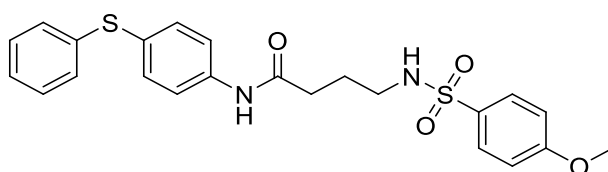
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.70 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.37 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 2.76 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.82 (s, 3H, Ar-O- CH_3), 7.08-7.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.47 (bs, 1H, $\text{SO}_2\text{-NH}$), 7.52-7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.70-7.76 (m, 4H, H_{Ar}), 8.10-8.13 (m, 2H, H_{Ar}), 10.15 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33.3 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 42.0 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 55.6 (Ar-O- CH_3), 114.3 (2CH_{Ar}), 120.4 (2CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 124.2 (2CH_{Ar}), 125.9 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 135.9 (2CH_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 144.7 (C_{Ar}), 148.8 (C_{Ar}), 162.0 (C_{Ar}), 171.0 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3296 (w), 3195 (m), 3096 (w), 1671 (m), 1575 (m), 1525 (m), 1496 (m), 1333 (s), 1292 (s), 1250 (s), 1179 (m), 1140 (s), 1179 (s), 1022 (m), 903 (m), 853 (m), 833 (s), 814 (m), 740 (m), 678 (m), 571 (s), 523 (s), 512 (s), 462 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 502 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (60), 519 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ (40), 524 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{23}H_{23}N_3O_6S_2$: 501.1028, gefunden: 501.1038 [M] $^+$.

4-(4-Methoxyphenylsulfonylamino)-N-(4-(phenylsulfanyl)phenyl)butanamid (36)**Schl-28267** $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ $M = 456.58 \text{ g/mol}$

Das Produkt **36** wurde nach AAV 7a aus Schl-28261 (**248**, 370 mg, 1.14 mmol), 4-Methoxybenzensulfonylchlorid (**22**, 258 mg, 1.25 mmol) und Triethylamin (173 mg, 0.24 mL, 1.71 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus Propan-2-ol als farblose Nadeln (405 mg, 0.89 mmol, 78%) erhalten.

Smp.: 120-124 °C.

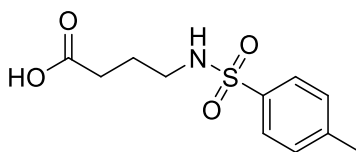
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.68 (quin, 2H, $J = 7.10 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.33 (t, 2H, $J = 7.33 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 2.74 (t, 2H, $J = 6.87 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.81 (s, 3H, Ar-O-CH_3), 7.07-7.11 (m, 2H, H_{Ar}), 7.17-7.37 (m, 7H, H_{Ar}), 7.46 (bs, 1H, $(\text{SO}_2)\text{-NH}$), 7.60-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.69-7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 10.02 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 24.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33.3 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 42.1 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 55.6 (Ar-O-CH_3), 114.3 (2CH_{Ar}), 120.1 (2CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar} ; C_{Ar}), 128.6 (4CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 133.5 (2CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 162.1 (C_{Ar}), 170.9 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3303 (w), 2987 (w), 1654 (m), 1590 (m), 1511 (m), 1496 (m), 1322 (m), 1299 (m), 1260 (m), 1149 (s), 1096 (m), 1014 (m), 829 (m), 690 (s), 630 (m), 557 (vs), 508 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 474 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (40), 487 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (15).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: 456.1178, gefunden: 456.1162 $[\text{M}]^+$.

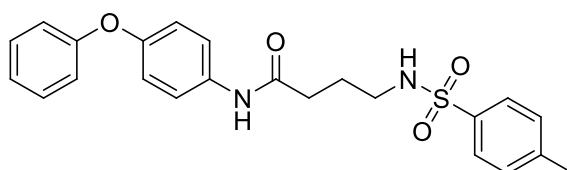
4-(4-Methylphenylsulfonylamino)butansäure (32)**Schl-28192**C₁₁H₁₅NO₄S

M = 257.31 g/mol

Das Produkt **32** wurde nach AAV 7b aus γ -Aminobuttersäure (**21**, 2062 mg, 20.0 mmol), 4-Methylbenzonsulfonsäurechlorid (**23**, 4194 mg, 22.0 mmol) und Na₂CO₃ (4664 mg, 44.0 mmol) dargestellt und als farbloser Feststoff (1771 mg, 6.88 mmol, 34%) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.55-1.61 (quin, 2H, J = 7.2 Hz, CH₂-CH₂-CH₂), 2.20 (m_c, 2H, CH₂-C(O)-OH), 2.38 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.72 (m_c, 2H, CH₂-NH), 7.37-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51 (m, 1H, (SO₂)-NH), 7.64-7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 12.00 (bs, 1H, C(O)-OH)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 20.9 (Ar-CH₃), 24.5 (CH₂-CH₂-CH₂), 30.6 (CH₂-C(O)-OH), 41.8 (CH₂-NH), 126.4 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 142.4 (C_{Ar}), 173.9 (C(O)-OH).

4-(4-Methylphenylsulfonylamino)-N-(4-phenoxyphenyl)butanamid (38)**Schl-28198**C₂₃H₂₄N₂O₄S

M = 424.51 g/mol

Das Produkt **38** wurde nach AAV 1c aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 926 mg, 5.00 mmol, 1.00 eq), Schl-28192 (**32**, 1367 mg, 5.00 mmol), HATU (2471 mg, 6.50 mmol) und Triethylamin (505 mg, 0.70 mL, 5.00 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC

an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als farbloser Feststoff (1401 mg, 3.30 mmol, 66%) erhalten.

Smp.: 133 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.69 (quin, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.31 (mc, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 2.37 (s, 3H, Ar-CH_3), 2.72-2.74 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 6.93-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.01-7.12 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.40 (m, 4H, H_{Ar}), 7.52 (bs, 1H, $(\text{SO}_2)\text{-NH}$), 7.54-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 7.65-7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 9.86 (s, 1H, C(O)-NH).

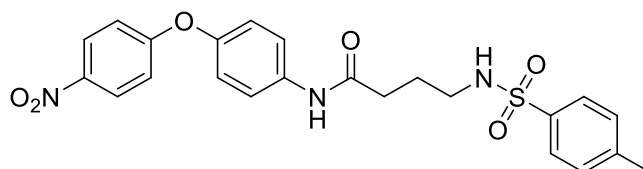
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 20.9 (Ar-CH_3), 25.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 42.1 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.6 (2CH_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 126.4 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 142.4 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 170.3 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3315 (w), 3268 (w), 1656 (m), 1507 (m), 1488 (m), 1317 (m), 1230 (s), 1152 (s), 1075 (m), 965 (m), 688 (s), 570 (s), 547 (s), 508 (vs).

MS (ESI): m/z (%) = 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (8), 442 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (30), 447 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

4-(4-Methylphenylsulfonylamino)-*N*-(4-(4-nitrophenoxy)phenyl)butanamid (**39**)

Schl-28201



$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

$M = 469.51$ g/mol

Das Produkt **39** wurde nach AAV 1c aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 345 mg, 1.50 mmol), Schl-28192 (**32**, 386 mg, 1.50 mmol), HATU (741 mg, 1.95 mmol) und Triethylamin (152 mg, 0.30 mL, 1.50 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als gelber Feststoff (300 mg, 0.64 mmol, 43%) erhalten.

Smp.: 158 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.66-1.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.33 (m_c, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 2.37 (s, 3H, Ar-CH_3), 2.77 (m_c, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.06-7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 7.39 (m_c, 2H, H_{Ar}), 7.53 (bs, 1H, $(\text{SO}_2)\text{-NH}$), 7.63-7.71 (m, 4H, H_{Ar}), 8.20-8.27 (m, 2H, H_{Ar}), 9.98 (s, 1H, C(O)-NH).

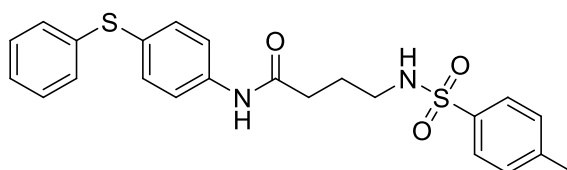
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 20.9 (Ar-CH_3), 24.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 42.0 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 116.8 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 126.4 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 142.5 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 163.3 (C_{Ar}), 170.5 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3396 (w), 3303 (w), 1665 (m), 1524 (s), 1251 (s), 1153 (vs), 1095 (s), 836 (m), 660 (s), 544 (s), 508 (s), 490 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (14), 487 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (20), 492 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

4-(4-Methylphenylsulfonylamino)-*N*-(4-(phenylsulfanyl)phenyl)butanamid (**40**)

Schl-28281



$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$

$M = 440.58 \text{ g/mol}$

Das Produkt **40** wurde nach AAV 7a aus Schl-28261 (**248**, 328 mg, 1.00 mmol), 4-Methylbenzensulfonylchlorid (**23**, 210 mg, 1.10 mmol) und Triethylamin (152 mg, 0.21 mL, 1.50 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus EtOH als farbloser Feststoff (220 mg, 0.50 mmol, 50%) erhalten.

Smp.: 124-125 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.68 (quin, 2H, $J = 7.33 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.31-2.36 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$; Ar-CH_3), 2.73-2.77 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 6.93-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.16-7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30-7.38 (m, 6H, H_{Ar}), 7.54 (bs, 1H, $(\text{SO}_2)\text{-NH}$), 7.60-7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 10.02 (s, 1H, C(O)-NH).

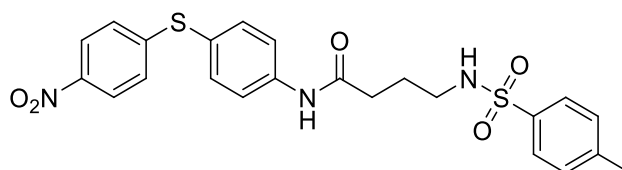
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 20.9 (Ar-CH₃), 24.9 (CH₂-CH₂-CH₂), 33.3 (CH₂-C(O)-NH), 42.1 (CH₂-NH), 120.0 (2CH_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 126.5 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 133.5 (2CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 142.5 (C_{Ar}), 170.8 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3348 (w), 3294 (w), 1685 (m), 1584 (m), 1513 (m), 1318 (s), 1245 (m), 1155 (vs), 1084 (m), 1068 (m), 812 (m), 665 (s), 569 (s), 548 (s), 530 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 441 [M+H]⁺ (100), 458 [M+NH₄]⁺ (30).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₃H₂₄N₂O₃S₂: 440.1228, gefunden: 440.1194 [M]⁺.

**4-(4-Methylphenylsulfonylamino)-N-(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)-
butanamid (41)**
Schl-28289



C₂₃H₂₃N₃O₅S₂

M = 485.58 g/mol

Das Produkt **41** wurde nach AAV 1c aus 4-(4-Nitrophenylsulfanyl)anilin (**20**, 615 mg, 2.50 mmol), Schl-28192 (**32**, 643 mg, 2.50 mmol), HATU (1236 mg, 3.25 mmol) und Triethylamin (328 mg, 0.42 mL, 3.25 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als gelber Feststoff (295 mg, 0.61 mmol, 24%) erhalten.

Smp.: 167-170 °C.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.70 (quin, 2H, J = 7.10 Hz, CH₂-CH₂-CH₂), 2.35-2.39 (m, 5H, CH₂-C(O)-NH; Ar-CH₃), 2.75-2.78 (m, 2H, CH₂-NH), 7.21-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52-7.54 (m, 3H, H_{Ar} ; (SO₂)-NH), 7.66-7.75 (m, 4H, H_{Ar}), 8.10-8.13 (m, 2H, H_{Ar}), 10.20 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 20.9 (Ar-CH₃), 24.8 (CH₂-CH₂-CH₂), 33.3 (CH₂-C(O)-NH), 42.0 (CH₂-NH), 120.4 (2CH_{Ar}), 121.8 (C_{Ar}), 124.2 (2CH_{Ar}),

125.9 (2CH_{Ar}), 126.5 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 135.9 (2CH_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 142.5 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 148.8 (C_{Ar}), 171.1 (C(O)-NH).

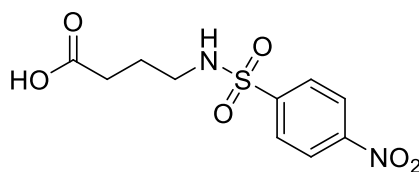
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3299 (w), 3203 (m), 2861 (w), 1671 (m), 1585 (m), 1573 (m), 1505 (m), 1329 (s), 1313 (s), 1290 (s), 1148 (vs), 1078 (s), 904 (m), 840 (s), 814 (s), 740 (s), 681 (s), 661 (s), 523 (s), 463 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 484 [M-H]⁻ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₃H₂₃N₃O₅S₂: 485.1079, gefunden: 485.1063 [M]⁺.

4-(4-Nitrophenylsulfonylamino)butansäure (30)

Schl-28193



C₁₀H₁₂N₂O₆S

M = 288.28 g/mol

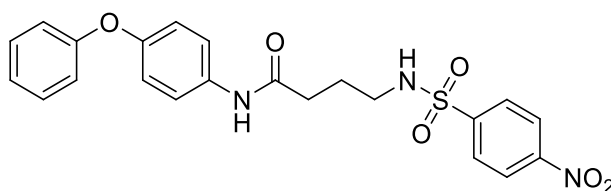
Das Produkt **30** wurde nach AAV 7b aus γ -Aminobuttersäure (**21**, 516 mg, 5.00 mmol), 4-Nitrobenzensulfonylchlorid (**24**, 1219 mg, 5.50 mmol) und Na₂CO₃ (1166 mg, 11.0 mmol) dargestellt und als gelber Feststoff (786 mg, 2.73 mmol, 55%) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.59 (quin, 2H, J = 7.16 Hz, CH₂-CH₂-CH₂), 2.20 (m_c, 2H, CH₂-C(O)-OH), 2.81-2.85 (m, 2H, CH₂-NH), 7.98-8.04 (m, 3H, H_{Ar}; SO₂-NH), 8.40-8.44 (m, 2H, H_{Ar}), 12.02 (bs, 1H, C(O)-OH)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 24.5 (CH₂-CH₂-CH₂), 30.4 (CH₂-C(O)-OH), 41.8 (CH₂-NH), 124.6 (2CH_{Ar}), 128.0 (2CH_{Ar}), 146.1 (C_{Ar}), 149.5 (C_{Ar}), 173.8 (C(O)-OH).

4-(4-Nitrophenylsulfonylamino)-*N*-(4-phenoxyphenyl)butanamid (**43**)

Schl-28199



$C_{22}H_{21}N_3O_6S$

$M = 455.48 \text{ g/mol}$

Das Produkt **43** wurde nach AAV 1c aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 463 mg, 2.50 mmol), Schl-28193 (**30**, 683 mg, 2.50 mmol), HATU (1236 mg, 3.25 mmol) und Triethylamin (253 mg, 0.40 mL, 2.50 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2 \rightarrow DCM/MeOH 90:10) als gelber Feststoff (502 mg, 1.10 mmol, 44%) erhalten.

Smp.: 151 °C.

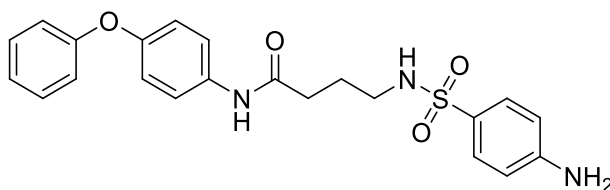
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.71 (quin, 2H, $J = 7.16 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.31 (mc, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 2.86 (mc, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 6.93-6.98 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.12 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54-7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 8.00- 8.06 (m, 3H, H_{Ar} ; $(\text{SO}_2)\text{-NH}$), 8.39-8.42 (m, 2H, H_{Ar}), 9.86 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 32.9 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 42.1 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.3 (2CH_{Ar}), 120.6 (2CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 124.5 (2CH_{Ar}), 128.0 (2CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 146.1 (C_{Ar}), 149.5 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 170.1 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3357 (w), 3105 (w), 2858 (w), 1656 (m), 1528 (vs), 1488 (s), 1457 (s), 1306 (m), 1228 (s), 1156 (s), 1093 (s), 853 (m), 741 (s), 535 (s), 514 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 473 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (48), 478 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (70).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{22}H_{21}N_3O_6S$: 455.1151, gefunden: 455.1122 $[\text{M}]^+$.

4-(4-Aminophenylsulfonylamino)-N-(4-phenoxyphenyl)butanamid (42)**Schl-28202** $C_{22}H_{23}N_3O_4S$ $M = 425.50 \text{ g/mol}$

Das Produkt **42** wurde nach AAV 5 aus Schl-28199 (**43**, 440 mg, 0.97 mmol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1128 mg, 5.00 mmol) dargestellt und als schwach gelber Feststoff (398 mg, 0.94 mmol, 96%) erhalten.

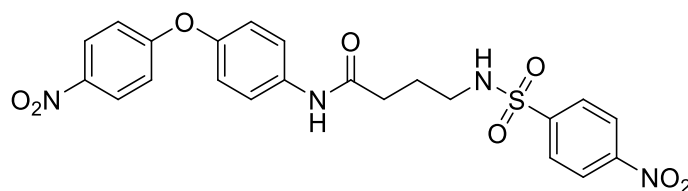
Smp.: 148 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.68 (quin, 2H, $J = 7.16 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.30 (m_c, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 2.67-2.73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 5.87 (s, 2H, Ar-NH_2), 6.61 (m_c, 2H, H_{Ar}), 6.93-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07-7.12 (m, 2H, H_{Ar} ; $(\text{SO}_2)\text{-NH}$), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.39-7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 9.86 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 25.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33.4 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 42.1 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 112.6 (2CH_{Ar}), 117.7 (2CH_{Ar}), 119.4 (2CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 129.8 (2CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 170.4 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3406 (w), 3262 (w), 1651 (m), 1590 (m), 1487 (m), 1308 (s), 1239 (s), 1145 (vs), 832 (s), 693 (vs), 574 (s), 548 (s), 512 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (18), 443 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (26), 448 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

N*-(4-(4-Nitrophenylsulfonylamino)-4-(4-nitrophenoxy)phenyl)butanamid (**44**)*Schl-28344** $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ $M = 500.48 \text{ g/mol}$

Das Produkt **44** wurde nach AAV 8a aus Schl-28343 (**246**, 422 mg, 1.20 mmol), 4-Nitrobenzensulfonylchlorid (**24**, 290 mg, 1.32 mmol) und Triethylamin (182 mg, 0.25 mL, 1.80 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus EtOH als gelber Feststoff (259 mg, 0.52 mmol, 43%) erhalten.

Smp.: 160-162 °C.

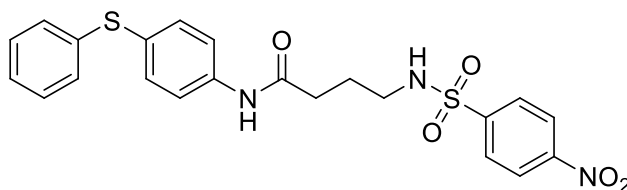
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 1.72 (quin, 2H, $J = 7.10 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.34 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 2.87 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.07-7.16 (m, 4H, H_{Ar}), 7.65-7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 8.03-8.08 (m, 3H, H_{Ar} ; $\text{SO}_2\text{-NH}$), 8.22-8.26 (m, 2H, H_{Ar}), 8.39-8.43 (m, 2H, H_{Ar}), 9.99 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 24.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33.0 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 42.1 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 116.9 (2CH_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 121.0 (2CH_{Ar}), 124.6 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 128.0 (2CH_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 146.1 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 149.5 (C_{Ar}), 163.4 (C_{Ar}), 170.4 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3352 (w), 3204 (w), 1667 (s), 1605 (m), 1588 (m), 1532 (s), 1505 (vs), 1488 (s), 1371 (s), 1349 (m), 1325 (m), 1306 (m), 1250 (s), 1173 (s), 1082 (m), 975 (m), 960 (m), 848 (s), 746 (m), 734 (m), 684 (m), 609 (s), 562 (s), 508 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 499 $[\text{M-H}]^-$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 500.1002, gefunden: 500.0985 $[\text{M}]^+$.

4-(4-Nitrophenylsulfonylamino)-N-(4-(phenylsulfanyl)phenyl)butanamid (45)**Schl-28282** $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ $M = 471.55 \text{ g/mol}$

Das Produkt **45** wurde nach AAV 8a aus Schl-28261 (**248**, 380 mg, 1.20 mmol), 4-Nitrobenzensulfonylchlorid (**24**, 290 mg, 1.32 mmol) und Triethylamin (182 mg, 0.25 mL, 1.80 mmol) dargestellt und nach Umkristallisieren aus EtOH und SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als gelber Feststoff (212 mg, 0.45 mmol, 38%) erhalten.

Smp.: 160 °C.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.70 (mc, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.34 (mc, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 2.86 (mc, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.17-7.36 (m, 7H, H_{Ar}), 7.60-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 8.03- 8.05 (m, 3H, H_{Ar} ; $(\text{SO}_2)\text{-NH}$), 8.39-8.42 (m, 2H, H_{Ar}), 10.03 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33.1 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 42.1 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 120.0 (2CH_{Ar}), 124.6 (2CH_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 128.0 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 133.5 (2CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 146.1 (C_{Ar}), 149.5 (C_{Ar}), 170.7 (C(O)-NH).

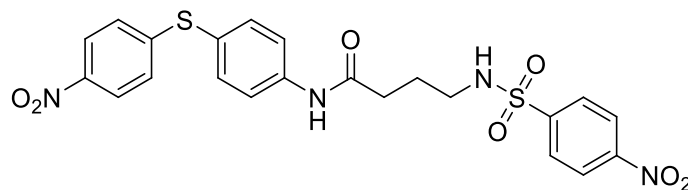
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3350 (m), 3125 (w), 2856 (w), 1657 (m), 1589 (m), 1529 (vs), 1495 (m), 1349 (m), 1330 (m), 1310 (m), 1157 (s), 1095 (s), 1035 (w), 895 (w), 856 (m), 824 (s), 745 (s), 680 (s), 608 (m), 562 (s), 537 (m), 508 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 470 $[\text{M-H}]^-$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$: 471.0923, gefunden: 471.0907 $[\text{M}]^+$.

**4-(4-Nitrophenylsulfonylamino)-*N*-(4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl)-
butanamid (46)**

Schl-28290



$C_{22}H_{20}N_4O_7S_2$

$M = 516.55 \text{ g/mol}$

Das Produkt **46** wurde nach AAV 1c aus 4-(Nitrophenylsulfanyl)anilin (**20**, 615 mg, 2.50 mmol), Schl-28193 (**30**, 720 mg, 2.50 mmol), HATU (1236 mg, 3.25 mmol) und Triethylamin (328 mg, 0.42 mL, 3.25 mmol) dargestellt und nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2 → DCM/MeOH 90:10) als gelber Feststoff (157 mg, 0.30 mmol, 12%) erhalten.

Smp.: 183-185 °C.

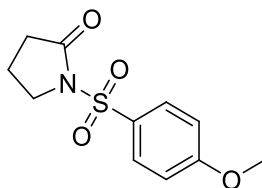
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.72 (quin, 2H, $J = 7.10 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.36-2.39 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 2.85-2.90 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.21-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.72-7.74 (m, 2H, H_{Ar}), 8.04-8.13 (m, 5H, H_{Ar} ; $(\text{SO}_2)\text{-NH}$), 8.40-8.42 (m, 2H, H_{Ar}), 10.15 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 24.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33.1 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}$), 42.0 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 120.3 (2CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 124.2 (2CH_{Ar}), 124.6 (2CH_{Ar}), 125.9 (2CH_{Ar}), 128.0 (2CH_{Ar}), 135.9 (2CH_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 146.1 (C_{Ar}), 148.8 (C_{Ar}), 149.5 (C_{Ar}), 170.9 (C(O)-NH).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3304 (w), 1673 (m), 1523 (s), 1507 (s), 1335 (vs), 1304 (s), 1161 (vs), 1088 (m), 1068 (m), 964 (m), 852 (s), 743 (s), 735 (m), 610 (s), 561 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 515 $[\text{M-H}]^-$ (100).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{22}H_{20}N_4O_7S_2$: 516.0773, gefunden: 516.0756 $[\text{M}]^+$.

1-(4-Methoxyphenylsulfonyl)pyrrolidin-2-on (25) ^[147]**Schl-28194** $C_{11}H_{13}NO_4S$

M = 255.29 g/mol

Das Produkt **25** wurde bei der Synthese von Schl-28200 (**34**) nach AAV 1c aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 463 mg, 2.50 mmol), Schl-28178 (**31**, 683 mg, 2.50 mmol), HATU (1236 mg, 3.25 mmol) und Triethylamin (0.4 mL, 2.50 mmol) nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als Nebenprodukt erhalten. Farbloser Feststoff (219 mg, 0.86 mmol, 34%).

Smp.: 128 °C.

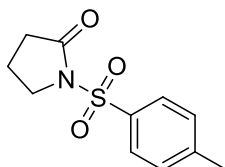
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.94-2.02 (quin, 2H, $J = 7.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.39 (m_c, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)-N}$), 3.83 (m_c, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.86 (s, 3H, Ar-O- CH_3), 7.15 (m_c, 2H, H_{Ar}), 7.89 (m_c, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 17.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 31.6 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-N}$), 47.1 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 55.8 (Ar-O- CH_3), 114.4 (2CH_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 163.5 (C_{Ar}), 173.6 (C(O)-N).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2939 (w), 1723 (m), 1595 (m), 1501 (m), 1156 (s), 1113 (s), 1090 (s), 1025 (m), 955 (m), 835 (s), 666 (s), 594 (s), 565 (s), 529 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 256 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100), 273 [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺ (61), 278 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (55).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{11}H_{13}NO_4S$: 255.0565, gefunden: 255.0575 [M]⁺.

1-(4-Methylphenylsulfonyl)pyrrolidin-2-on (26) ^[147]**Schl-28195** $C_{11}H_{13}NO_3S$

M = 239.29 g/mol

Das Produkt **26** wurde bei der Synthese von Schl-28201 (**39**) nach AAV 1c aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (**19**, 345 mg, 1.50 mmol), Schl-28192 (**32**, 386 mg, 1.50 mmol), HATU (741 mg, 1.95 mmol) und Triethylamin (0.3 mL, 1.50 mmol) nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) als Nebenprodukt erhalten. Farbloser Feststoff (169 mg, 0.71 mmol, 47%).

Smp.: 143 °C.

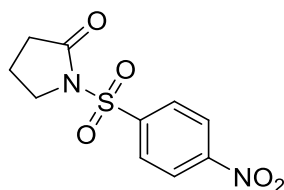
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.95-2.03 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.36-2.43 (m, 5H, Ar-CH_3 ; $\text{CH}_2\text{-C(O)-N}$), 3.84 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 7.45 (m_c , 2H, H_{Ar}), 7.84 (m_c , 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 17.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 21.0 (Ar-CH_3), 31.6 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-N}$), 47.2 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 127.5 (2CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 173.6 (C(O)-N).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2917 (w), 1725 (m), 1594 (w), 1530 (s), 1158 (s), 1115 (s), 1086 (m), 959 (m), 813 (m), 662 (vs), 596 (s), 558 (s), 542 (s), 528 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 257 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (74), 262 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (85).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{11}H_{13}NO_3S$: 239.0616, gefunden: 239.0595 $[\text{M}]^+$.

1-(4-Nitrophenylsulfonyl)pyrrolidin-2-on (27) ^[147]**Schl-28196** $C_{10}H_{10}N_2O_5S$ $M = 270.26 \text{ g/mol}$

Das Produkt **27** wurde bei der Synthese von Schl-28199 (**43**) nach AAV 1c aus 4-Phenoxyanilin (**11**, 463 mg, 2.50 mmol), Schl-28193 (**30**, 683 mg, 2.50 mmol), HATU (1236 mg, 3.25 mmol) und Triethylamin (0.4 mL, 2.50 mmol) nach Aufreinigung per SC an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2 → DCM/MeOH 90:10) als Nebenprodukt erhalten. Hellbrauner Feststoff (269 mg, 1.00 mmol, 40%).

Smp.: 198 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.99-2.07 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.44 (t, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-C(O)-N}$), 3.92 (t, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-N}$), 8.21-8.25 (m, 2H, H_{Ar}), 8.42-8.46 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 17.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 31.5 ($\text{CH}_2\text{-C(O)-N}$), 47.4 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 124.5 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 142.9 (C_{Ar}), 150.6 (C_{Ar}), 174.0 (C(O)-N).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3114 (w), 2922 (w), 1742 (m), 1604 (w), 1528 (m), 1156 (s), 1347 (m), 1165 (s), 1105 (s), 966 (m), 738 (m), 611 (s), 590 (s), 538 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (81), 288 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (100), 293 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (82).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{10}H_{11}N_2O_5S$: 271.0389, gefunden: 271.0399 $[\text{M}]^+$.

Literaturverzeichnis

- [1] B. f. Familie, Senioren, Frauen und Jugend, "Wegweiser Demenz - Infos zu Alzheimer und anderen Demenzformen", can be found under <http://www.wegweiser-demenz.de/startseite.html>.
- [2] M. P. Mattson, *Nature reviews. Molecular Cell Biology* **2000**, *1*, 120–129.
- [3] World Health Organization, *Neurological Disorders. Public Health Challenges*, **2006**.
- [4] V. Pogačić Kramp, *Neuro-degenerative diseases* **2012**, *9*, 210–283.
- [5] G. Klebe, *Wirkstoffdesign: Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen (German Edition)*, **2009**.
- [6] C. Culmsee, N. Plesnila, *Biochemical Society Transactions* **2006**, *34*, 1334–1340.
- [7] Kerr, J. F. R., A. H. Wyllie, A. R. Currie, *British journal of cancer* **1972**, *26*, 239–257.
- [8] S. Elmore, *Toxicologic Pathology* **2007**, *35*, 495–516.
- [9] P. Vandenabeele, L. Galluzzi, T. Vanden Berghe, G. Kroemer, *Nature reviews. Molecular Cell Biology* **2010**, *11*, 700–714.
- [10] H. M. Ellis, H. R. Horvitz, *Cell* **1986**, *44*, 817–829.
- [11] H. R. Horvitz, *Cancer Research (Suppl.)* **1999**, *59*, 1701–1706.
- [12] D. L. Vaux, S. Cory, J. M. Adams, *Nature* **1988**, *335*, 440–442.
- [13] D. L. Vaux, I. L. Weissman, S. K. Kim, *Science* **1992**, *258*, 1955–1957.
- [14] S. Cory, J. M. Adams, *Nature reviews. Cancer* **2002**, *2*, 647–656.
- [15] J. M. Brown, L. D. Attardi, *Nature reviews. Cancer* **2005**, *5*, 231–237.
- [16] M. O. Hengartner, *Nature* **2000**, *407*, 770–776.
- [17] N. A. Thornberry, *Science* **1998**, *281*, 1312–1316.
- [18] I. Budihardjo, H. Oliver, M. Lutter, X. Luo, X. Wang, *Annual review of cell and developmental biology* **1999**, *15*, 269–290.
- [19] R. M. Locksley, Killeen, Nigel, M. J. Lenardo, *Cell* **2001**, *104*, 487–501.
- [20] A. Ashkenazi, *Science* **1998**, *281*, 1305–1308.
- [21] F. C. Kischkel, S. Hellbardt, I. Behrmann, M. Germer, M. Pawlita, P. H. Krammer, M. E. Peter, *The EMBO Journal* **1995**, *14*, 5579–5588.
- [22] T. Brunner, C. Wasem, R. Togler, I. Cima, S. Jakob, N. Corazza, *Seminars in Immunology* **2003**, *15*, 167–176.
- [23] J. A. Trapani, M. J. Smyth, *Nature reviews. Immunology* **2002**, *2*, 735–747.
- [24] H. Sakahira, M. Enari, S. Nagata, *Nature* **1998**, *391*, 96–99.
- [25] M. Barry, R. C. Bleackley, *Nature reviews. Immunology* **2002**, *2*, 401–409.
- [26] J. H. Russell, T. J. Ley, *Annual review of immunology* **2002**, *20*, 323–370.
- [27] I. S. Goping, M. Barry, P. Liston, T. Sawchuk, G. Constantinescu, K. M. Michalak, I. Shostak, D. L. Roberts, A. M. Hunter, R. Korneluk et al., *Immunity* **2003**, *18*, 355–365.
- [28] R. J. Youle, A. Strasser, *Nature reviews. Molecular Cell Biology* **2008**, *9*, 47–59.
- [29] H. Zou, Y. Li, X. Liu, X. Wang, *Journal of Biological Chemistry* **1999**, *274*, 11549–11556.
- [30] C. Du, M. Fang, Y. Li, L. Li, X. Wang, *Cell* **2000**, *102*, 33–42.
- [31] A. M. Verhagen, P. G. Ekert, M. Pakusch, J. Silke, L. M. Connolly, G. E. Reid, R. L. Moritz, R. J. Simpson, D. L. Vaux, *Cell* **2000**, *102*, 43–53.
- [32] S. M. Srinivasula, P. Datta, X. J. Fan, T. Fernandes-Alnemri, Z. Huang, E. S. Alnemri, *The Journal of biological chemistry* **2000**, *275*, 36152–36157.

- [33] N. Plesnila, C. Zhu, C. Culmsee, M. Gröger, M. A. Moskowitz, K. Blomgren, *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **2004**, 24, 458–466.
- [34] F. H. Igney, P. H. Krammer, *Nature reviews. Cancer* **2002**, 2, 277–288.
- [35] H. Li, H. Zhu, C.-j. Xu, J. Yuan, *Cell* **1998**, 94, 491–501.
- [36] M. Chen, H. He, S. Zhan, S. Krajewski, J. C. Reed, R. A. Gottlieb, *The Journal of biological chemistry* **2001**, 276, 30724–30728.
- [37] A. Mandic, K. Viktorsson, L. Strandberg, T. Heiden, J. Hansson, S. Linder, M. C. Shoshan, *Molecular and Cellular Biology* **2002**, 22, 3003–3013.
- [38] N. Zamzami, G. Kroemer, *Nature reviews. Molecular Cell Biology* **2001**, 2, 67–71.
- [39] G. Kroemer, N. Zamzami, S. A. Susin, *Immunology Today* **1997**, 18, 44–51.
- [40] A. P. Halestrap, G. P. McStay, S. J. Clarke, *Biochimie* **2002**, 84, 153–166.
- [41] A. P. Halestrap, *Journal of molecular and cellular cardiology* **2009**, 46, 821–831.
- [42] V. K. Rao, E. A. Carlson, S. S. Yan, *Biochimica et biophysica acta* **2014**, 1842, 1267–1272.
- [43] A. J. García-Sáez, *Cell death and differentiation* **2012**, 19, 1733–1740.
- [44] L. A. Gillies, T. Kuwana, *Journal of cellular biochemistry* **2014**, 115, 632–640.
- [45] S. J. Korsmeyer, *Cancer Research (Suppl.)* **1999**, 59, 1693–1700.
- [46] Z. N. Oltval, C. L. Milliman, S. J. Korsmeyer, *Cell* **1993**, 74, 609–619.
- [47] A. Shamas-Din, J. Kale, B. Leber, D. W. Andrews, *Cold Spring Harbor perspectives in biology* **2013**, 5, a008714.
- [48] X. Chi, J. Kale, B. Leber, D. W. Andrews, *Biochimica et biophysica acta* **2014**, 1843, 2100–2113.
- [49] L. Chen, S. N. Willis, A. Wei, B. J. Smith, J. I. Fletcher, M. G. Hinds, P. M. Colman, C. L. Day, J. M. Adams, Huang, David C S, *Molecular cell* **2005**, 17, 393–403.
- [50] S. N. Willis, L. Chen, G. Dewson, A. Wei, E. Naik, J. I. Fletcher, J. M. Adams, Huang, David C S, *Genes & Development* **2005**, 19, 1294–1305.
- [51] A. Letai, Bassik, Michael C., L. D. Walensky, M. D. Sorcinelli, S. Weiler, S. J. Korsmeyer, *Cancer cell* **2002**, 2, 183–192.
- [52] M. Certo, Del Gaizo Moore, Victoria, M. Nishino, G. Wei, S. Korsmeyer, S. A. Armstrong, A. Letai, *Cancer cell* **2006**, 9, 351–365.
- [53] T. Kuwana, L. Bouchier-Hayes, J. E. Chipuk, C. Bonzon, B. A. Sullivan, D. R. Green, D. D. Newmeyer, *Molecular cell* **2005**, 17, 525–535.
- [54] H. Kim, M. Rafiuddin-Shah, H.-C. Tu, J. R. Jeffers, G. P. Zambetti, J. J.-D. Hsieh, E. H.-Y. Cheng, *Nature cell biology* **2006**, 8, 1348–1358.
- [55] O. Kutuk, A. Letai, *Current Molecular Medicine* **2008**, 8, 102–118.
- [56] B. Leber, J. Lin, D. W. Andrews, *Apoptosis : an international journal on programmed cell death* **2007**, 12, 897–911.
- [57] B. Leber, J. Lin, D. W. Andrews, *Oncogene* **2010**, 29, 5221–5230.
- [58] A. J. García-Sáez, J. Ries, M. Orzáez, E. Pérez-Payà, P. Schwille, *Nature structural & molecular biology* **2009**, 16, 1178–1185.
- [59] L. P. Billen, C. L. Kokoski, J. F. Lovell, B. Leber, D. W. Andrews, *PLoS biology* **2008**, 6, e147.
- [60] J. F. Lovell, L. P. Billen, S. Bindner, A. Shamas-Din, C. Fradin, B. Leber, D. W. Andrews, *Cell* **2008**, 135, 1074–1084.
- [61] F. Llambi, T. Moldoveanu, Tait, Stephen W G, L. Bouchier-Hayes, J. Temirov, L. L. McCormick, C. P. Dillon, D. R. Green, *Molecular cell* **2011**, 44, 517–531.

- [62] Q. Liu, B. Leber, D. W. Andrews, *Cell cycle (Georgetown, Tex.)* **2012**, *11*, 3536–3542.
- [63] K. Wang, X. M. Yin, D. T. Chao, C. L. Milliman, S. J. Korsmeyer, *Genes & Development* **1996**, *10*, 2859–2869.
- [64] X.-M. Yin, *Gene* **2006**, *369*, 7–19.
- [65] J. K. Sax, P. Fei, M. E. Murphy, E. Bernhard, S. J. Korsmeyer, W. S. El-Deiry, *Nature cell biology* **2002**, *4*, 842–849.
- [66] K. Breitschopf, A. M. Zeiher, S. Dimmeler, *The Journal of biological chemistry* **2000**, *275*, 21648–21652.
- [67] I. Kamer, R. Sarig, Y. Zaltsman, H. Niv, G. Oberkovitz, L. Regev, G. Haimovich, Y. Lerenthal, R. C. Marcellus, A. Gross, *Cell* **2005**, *122*, 593–603.
- [68] S. S. Zinkel, K. E. Hurov, C. Ong, F. M. Abtahi, A. Gross, S. J. Korsmeyer, *Cell* **2005**, *122*, 579–591.
- [69] J. J. Chou, H. Li, G. S. Salvesen, J. Yuan, G. Wagner, *Cell* **1999**, *96*, 615–624.
- [70] J. M. McDonnell, D. Fushman, C. L. Milliman, S. J. Korsmeyer, D. Cowburn, *Cell* **1999**, *96*, 625–634.
- [71] S. W. Muchmore, M. Sattler, H. Liang, R. P. Meadows, J. E. Harlan, H. S. Yoon, D. Nettesheim, B. S. Chang, C. B. Thompson, S. L. Wong et al., *Nature* **1996**, *381*, 335–341.
- [72] L. P. Billen, A. Shamas-Din, D. W. Andrews, *Oncogene* **2008**, *27 Suppl 1*, S93–104.
- [73] A. Shamas-Din, H. Brahmabhatt, B. Leber, D. W. Andrews, *Biochimica et biophysica acta* **2011**, *1813*, 508–520.
- [74] A. J. García-Sáez, I. Mingarro, E. Pérez-Payá, J. Salgado, *Biochemistry* **2004**, *43*, 10930–10943.
- [75] K. O. Tan, Tan, K. M. L., V. C. Yu, *Journal of Biological Chemistry* **1999**, *274*, 23687–23690.
- [76] A. J. Valentijn, A. P. Gilmore, *The Journal of biological chemistry* **2004**, *279*, 32848–32857.
- [77] H.-G. König, M. Rehm, D. Gudorf, S. Krajewski, A. Gross, M. W. Ward, Prehn, Jochen H M, *BMC cell biology* **2007**, *8*, 7.
- [78] M. W. Ward, M. Rehm, H. Duessmann, S. Kacmar, C. G. Concannon, Prehn, Jochen H M, *The Journal of biological chemistry* **2006**, *281*, 5837–5844.
- [79] J. Zha, S. Weiler, Joon Oh, Kyoung, Wei, Michael C., S. J. Korsmeyer, *Science* **2000**, *290*, 1761–1764.
- [80] X. Luo, I. Budihardjo, H. Zou, C. Slaughter, X. Wang, *Cell* **1998**, *94*.
- [81] A. Shamas-Din, S. Bindner, W. Zhu, Y. Zaltsman, C. Campbell, A. Gross, B. Leber, D. W. Andrews, C. Fradin, *The Journal of biological chemistry* **2013**, *288*, 22111–22127.
- [82] Martin, Dale D O, E. Beauchamp, L. G. Berthiaume, *Biochimie* **2011**, *93*, 18–31.
- [83] M. Lutter, M. Fang, X. Luo, M. Nishijima, X. Xie, X. Wang, *Nature cell biology* **2000**, *2*, 754–761.
- [84] S. Lucken-Ardjomande, S. Montessuit, J.-C. Martinou, *Cell death and differentiation* **2008**, *15*, 929–937.
- [85] T.-H. Kim, Y. Zhao, W.-X. Ding, J. N. Shin, X. He, Y.-W. Seo, J. Chen, H. Rabinowich, A. A. Amoscato, X.-M. Yin, *Molecular biology of the cell* **2004**, *15*, 3061–3072.
- [86] A. J. Robinson, Kunji, Edmund R S, A. Gross, *Experimental cell research* **2012**, *318*, 1316–1323.
- [87] T. Cirman, K. Oresić, G. D. Mazovec, V. Turk, J. C. Reed, R. M. Myers, G. S. Salvesen, B. Turk, *The Journal of biological chemistry* **2004**, *279*, 3578–3587.

- [88] V. Stoka, B. Turk, S. L. Schendel, T. H. Kim, T. Cirman, S. J. Snipas, L. M. Ellerby, D. Bredesen, H. Freeze, M. Abrahamson et al., *The Journal of biological chemistry* **2001**, 276, 3149–3157.
- [89] J. J. Reiners Jr, J. A. Caruso, P. Mathieu, B. Chelladurai, X.-M. Yin, D. Kessel, *Cell death and differentiation* **2002**, 9, 934–944.
- [90] D. Milhas, O. Cuvillier, N. Therville, P. Clave, M. Thomsen, T. Levade, H. Benoist, B. Segui, *Journal of Biological Chemistry* **2005**, 280, 19836–19842.
- [91] E. A. Slee, S. A. Keogh, S. J. Martin, *Cell death and differentiation* **2000**, 7, 556–565.
- [92] N. Plesnila, S. Zinkel, D. A. Le, S. Amin-Hanjani, Y. Wu, J. Qiu, A. Chiarugi, S. S. Thomas, D. S. Kohane, S. J. Korsmeyer et al., *Proceedings of the National Academy of Science* **2001**, 98, 15318–15323.
- [93] X.-M. Yin, Y. Luo, G. Cao, L. Bai, W. Pei, D. K. Kuharsky, J. Chen, *The Journal of biological chemistry* **2002**, 277, 42074–42081.
- [94] C. Culmsee, C. Zhu, S. Landshamer, B. Becattini, E. Wagner, M. Pellecchia, K. Blomgren, N. Plesnila, *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **2005**, 25, 10262–10272.
- [95] B. Becattini, S. Sareth, D. Zhai, K. J. Crowell, M. Leone, J. C. Reed, M. Pellecchia, *Chemistry & biology* **2004**, 11, 1107–1117.
- [96] T.-H. Kim, *Molecular biology of the cell* **2004**, 15, 3061–3072.
- [97] M. Ott, B. Zhivotovsky, S. Orrenius, *Cell death and differentiation* **2007**, 14, 1243–1247.
- [98] L. Scorrano, M. Ashiya, K. Buttle, S. Weiler, S. A. Oakes, C. A. Mannella, S. J. Korsmeyer, *Developmental Cell* **2002**, 2, 55–67.
- [99] S. Korsmeyer, M. C. Wei, M. Saito, S. Weiler, K. J. Oh, P. H. Schlesinger, *Cell death and differentiation* **2000**, 7, 1166–1173.
- [100] T. Kuwana, M. R. Mackey, G. Perkins, M. H. Ellisman, M. Latterich, R. Schneider, D. R. Green, D. D. Newmeyer, *Cell* **2002**, 111, 331–342.
- [101] S. Oppermann, *Dissertation*, Philipps-Universität, Marburg, **2014**.
- [102] Cheng, Emily H. Y., T. V. Sheiko, J. K. Fisher, W. J. Craigen, S. J. Korsmeyer, *Science* **2003**, 301, 513–517.
- [103] P. Albrecht, J. Lewerenz, S. Dittmer, R. Noack, P. Maher, A. Methner, *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* **2010**, 9, 373–382.
- [104] J. Burdo, R. Dargusch, D. Schubert, *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society* **2006**, 54, 549–557.
- [105] T. H. Murphy, M. Miyamoto, A. Sastre, R. L. Schnaar, J. T. Coyle, *Neuron* **1989**, 2, 1547–1558.
- [106] S. Landshamer, M. Hoehn, N. Barth, S. Duvezin-Caubet, G. Schwake, S. Tobaben, I. Kazhdan, B. Becattini, S. Zahler, A. Vollmar et al., *Cell death and differentiation* **2008**, 15, 1553–1563.
- [107] N. S. Cheung, C. J. Pascoe, S. F. Giardina, C. A. John, P. M. Beart, *Neuropharmacology* **1998**, 37, 1419–1429.
- [108] D. W. Choi, *Neuron* **1988**, 1, 623–634.
- [109] S. Tan, *The Journal of Cell Biology* **1998**, 141, 1423–1432.
- [110] N. Henke, P. Albrecht, I. Bouchachia, M. Ryazantseva, K. Knoll, J. Lewerenz, E. Kaznacheyeva, P. Maher, A. Methner, *Cell death & disease* **2013**, 4, e470.
- [111] S. Tan, D. Schubert, P. Maher, *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2001**, 1, 497–506.
- [112] D. T. Visitica, P. Skehan, D. Scudiero, A. Monks, A. Pittman, M. R. Boyd, *Cancer Research* **1991**, 51, 2515–2520.
- [113] T. Mosmann, *Journal of Immunological Methods* **1983**, 65, 55–63.

- [114] M. V. Berridge, A. S. Tan, *Archives of biochemistry and biophysics* **1993**, *303*, 474–482.
- [115] M. V. Berridge, A. S. Tan, K. D. McCoy, R. Wang, *Biochemica* **1996**, *4*, 14–19.
- [116] T. L. Riss, R. A. Moravec, A. L. Niles, H. A. Benink, T. J. Worzella, L. Minor, *Cell Viability Assays*, **2013**.
- [117] E. Ulukaya, M. Colakogullari, E. J. Wood, *Chemotherapy* **2004**, *50*, 43–50.
- [118] R. Chakrabarti, S. Kundu, S. Kumar, R. Chakrabarti, *Journal of cellular biochemistry* **2000**, *80*, 133–138.
- [119] T. Bernas, J. Dobrucki, *Cytometry* **2002**, *47*, 236–242.
- [120] M. C. Pagliacci, F. Spinozzi, G. Migliorati, G. Fumi, M. Smacchia, F. Grignani, C. Riccardi, I. Nicoletti, *European Journal of Cancer* **1993**, *29*, 1573–1577.
- [121] A. C. Collier, C. A. Pritsos, *Biochemical Pharmacology* **2003**, *66*, 281–287.
- [122] M. R. Arkin, J. A. Wells, *Nature reviews. Drug discovery* **2004**, *3*, 301–317.
- [123] A. G. Cochran, *Chemistry & biology* **2000**, *7*, R85.
- [124] A. G. Cochran, *Current Opinion in Chemical Biology* **2001**, *5*, 654–659.
- [125] A. A. Bogan, K. S. Thorn, *Journal of molecular biology* **1998**, *280*, 1–9.
- [126] T. Clackson, J. A. Wells, *Science* **1995**, *267*, 383–386.
- [127] W. L. DeLano, *Current Opinion in Structural Biology* **2002**, *12*, 14–20.
- [128] B. Ma, T. Elkayam, H. Wolfson, R. Nussinov, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2003**, *100*, 5772–5777.
- [129] E. J. Sundberg, R. A. Mariuzza, *Structure* **2000**, *8*, 137–142.
- [130] S. J. Teague, *Nature reviews. Drug discovery* **2003**, *2*, 527–541.
- [131] I. Luque, E. Freire, *Proteins* **2000**, *S4*, 63–71.
- [132] B. Ma, M. Shatsky, H. J. Wolfson, R. Nussinov, *Protein science : a publication of the Protein Society* **2002**, *11*, 184–197.
- [133] S. B. Shuker, P. J. Hajduk, R. P. Meadows, S. W. Fesik, *Science* **1996**, *274*, 1531–1534.
- [134] E. Barile, M. Pellecchia, *Chemical reviews* **2014**, *114*, 4749–4763.
- [135] J. Lebowitz, M. S. Lewis, P. Schuck, *Protein science* **2002**, *11*, 2067–2079.
- [136] T. Oltersdorf, S. W. Elmore, A. R. Shoemaker, R. C. Armstrong, D. J. Augeri, B. A. Belli, M. Bruncko, T. L. Deckwerth, J. Dinges, P. J. Hajduk et al., *Nature* **2005**, *435*, 677–681.
- [137] X. Ding, Y. Li, L. Lv, M. Zhou, L. Han, Z. Zhang, Q. Ba, J. Li, H. Wang, H. Liu et al., *ChemMedChem* **2013**, *8*, 1986–2014.
- [138] B. Becattini, M. Pellecchia, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2006**, *12*, 2658–2662.
- [139] B. Becattini, C. Culmsee, M. Leone, D. Zhai, X. Zhang, K. J. Crowell, M. F. Rega, S. Landshamer, J. C. Reed, N. Plesnila et al., *Proceedings of the National Academy of Science* **2006**, *103*, 12602–12606.
- [140] J. C. Reed, M. Pellecchia, **2006**.
- [141] O. Malkesman, D. R. Austin, T. Tragon, I. D. Henter, J. C. Reed, M. Pellecchia, G. Chen, H. K. Manji, *Molecular psychiatry* **2012**, *17*, 770–780.
- [142] F. C. Schrader, *Dissertation*, Philipps-Universität, Marburg, **2012**.
- [143] S. Oppermann, F. C. Schrader, K. Elsässer, A. M. Dolga, A. L. Kraus, N. Doti, C. Wegscheid-Gerlach, M. Schlitzer, C. Culmsee, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **2014**, *350*, 273–289.
- [144] M. T. Barho, S. Oppermann, F. C. Schrader, I. Degenhardt, K. Elsässer, C. Wegscheid-Gerlach, C. Culmsee, M. Schlitzer, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 2260–2273.
- [145] B. Mertins. Persönliche Mitteilung.
- [146] N. Doti. Persönliche Mitteilung.

- [147] E. Toja, Parini C., Bonetti C., P. Hunt, M. Fortin, Barzaghi F., Cesana R., Galli-
ani G., *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* **1994**, 44, 501–509.
- [148] C. Bissantz, B. Kuhn, M. Stahl, *Journal of medicinal chemistry* **2010**, 53, 5061–
5084.
- [149] M. Rosini, E. Simoni, A. Milelli, A. Minarini, C. Melchiorre, *Journal of medici-
nal chemistry* **2014**, 57, 2821–2831.
- [150] M. P. Mattson, *Trends in Neurosciences* **1998**, 21, 53–57.
- [151] P. S. Sastry, K. S. Rao, *Journal of neurochemistry* **2000**, 74.
- [152] M. Rosini, E. Simoni, M. Bartolini, A. Tarozzi, R. Matera, A. Milelli, P. Hrelia,
V. Andrisano, M. L. Bolognesi, C. Melchiorre, *European journal of medicinal
chemistry* **2011**, 46, 5435–5442.
- [153] G. Klebe, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **1994**, 308, 53–89.
- [154] J.-C. Arnould, S. C. Harris, T. F. Boyle, K. H. Gibson, **2005**.
- [155] A. Jelinek. Persönliche Mitteilung.
- [156] F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 839–842.

Übersicht über die getesteten Verbindungen

Der Anhang dient einer übersichtlichen Darstellung aller gezeigten Verbindungen der Arbeit. Bei allen Verbindungen findet sich eine vereinfachte Bewertung der neuroprotektiven Aktivität und der toxischen Wirkung.

+ = Substanz zeigt signifikante Protektion

++ = Substanz zeigt bei 10 μ M signifikante Protektion

+++ = Substanz zeigt bei niedrigeren Konzentrationen als 10 μ M signifikante Protektion

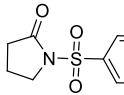
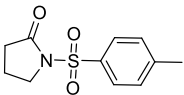
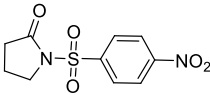
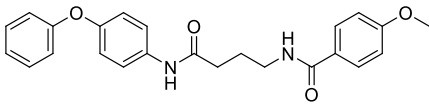
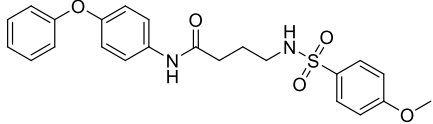
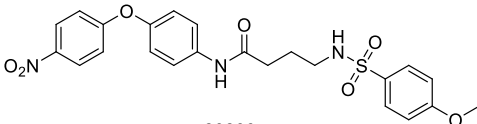
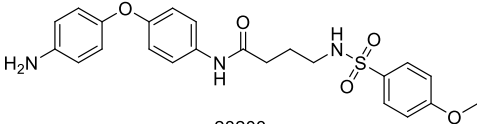
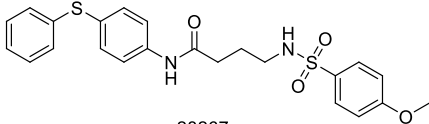
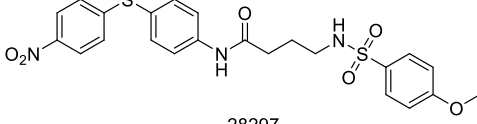
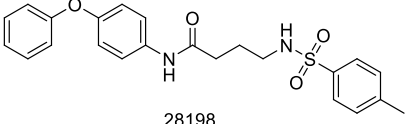
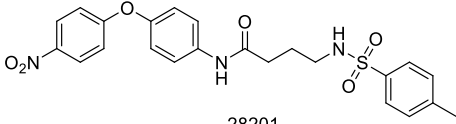
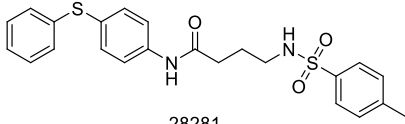
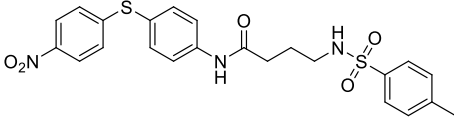
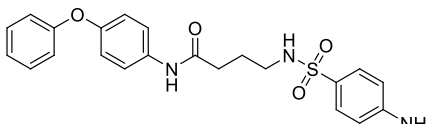
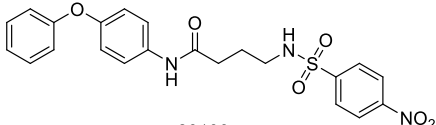
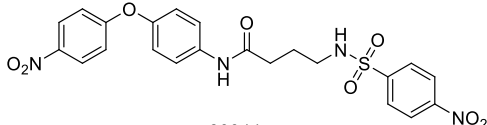
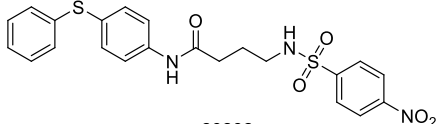
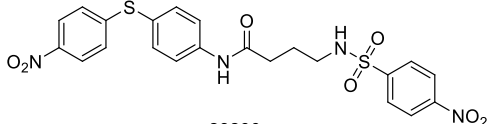
0 = keine signifikante Protektion

- = Substanz zeigt bei 100 μ M signifikante Verringerung der Viabilität

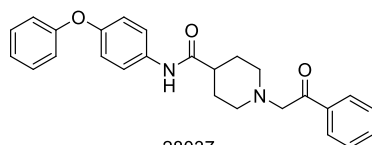
- - = Substanz zeigt bei 100 μ M eine Verringerung der Viabilität auf unter 60% oder bereits bei 10 μ M eine signifikante Verringerung (bis 80%)

- - - = Substanz zeigt starke Verringerung der Viabilität bei geringeren Konzentrationen als 100 μ M.

0 = Substanz bewirkt keine signifikante Verringerung der Viabilität

0/0	0/-	+/0	0/- -	
				
28194	28195	28196	25382	
(25)	(26)	(27)	(10)	
+/-				+/-
	28197		28200	
	(33)		(34)	
+/-				+/- -
	28203		28267	
	(35)		(36)	
++/- -				+/- -
	28297		28198	
	(37)		(38)	
+/-				+/- -
	28201		28281	
	(39)		(40)	
+/-				+/0
	28289		28202	
	(41)		(42)	
++/-				++/0
	28199		28344	
	(43)		(44)	
+ +/- -				++/0
	28282		28290	
	(45)		(46)	

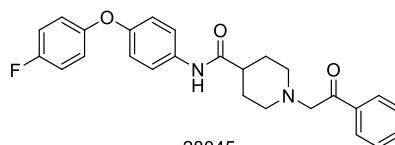
0/0



28037

(55)

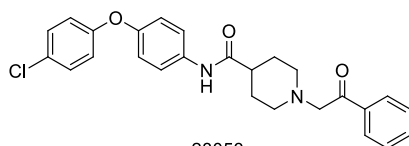
0/0



28045

(56)

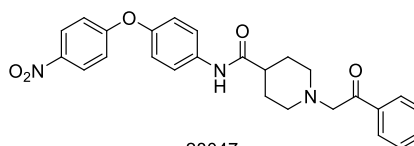
+/-



28053

(57)

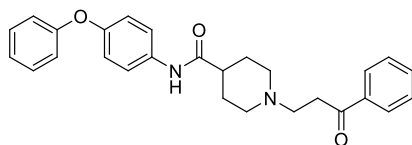
+/-



28047

(58)

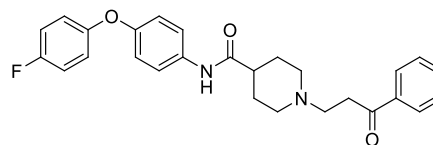
+/- -



#24540

(54)

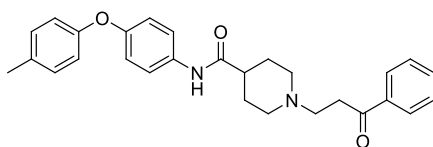
0/0



28120

(59)

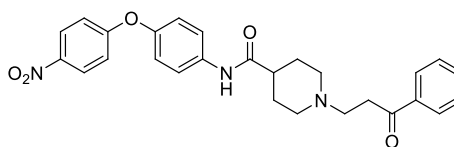
+/- -



28121

(60)

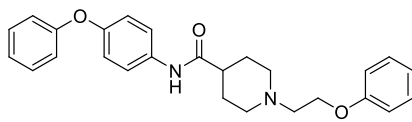
+/- -



28117

(61)

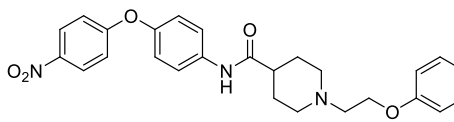
+/0



#24538

(62)

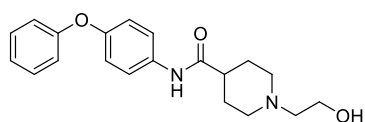
+/- -



28048

(63)

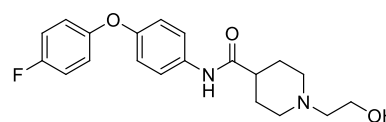
+/- -



#24521

(16)

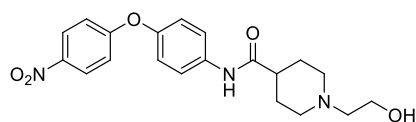
+/- -



28041

(64)

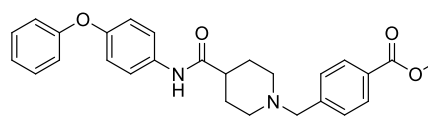
++/- -



28050

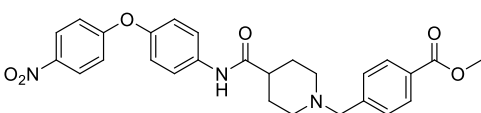
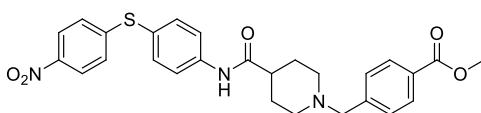
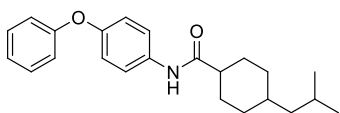
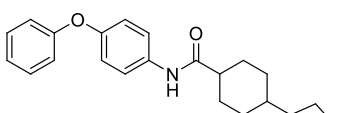
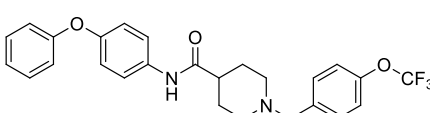
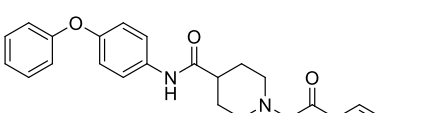
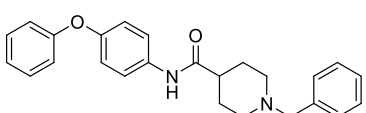
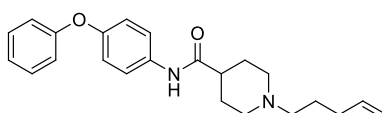
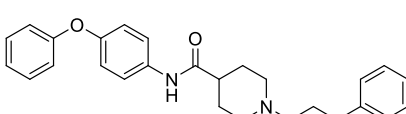
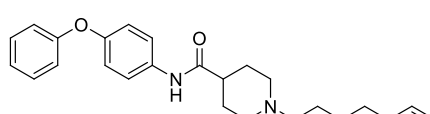
(65)

0/0

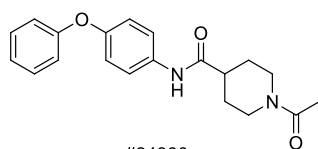


#24523

(66)

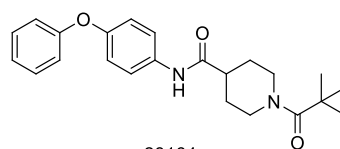
+ / 0	 28234 (67)	 28236 (68)	+ / 0
++ / - -	 28133 (69)	 28134 (70)	0 / -
0 / -	 28292 (71)	 28139 (72)	0 / -
0 / 0	 #24520 (73)	 #24524 (74)	0 / -
++ / - -	 #24522 (75)	 28129 (76)	0 / - -

0/0



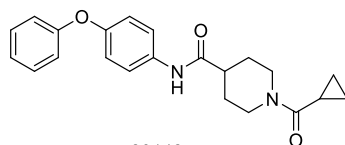
(79)

+/-



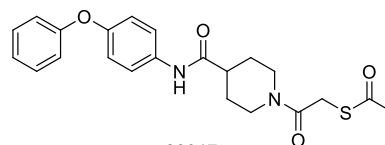
(80)

+/-



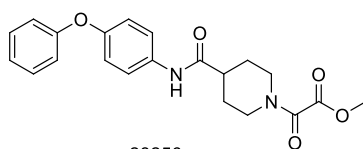
(81)

++/- -



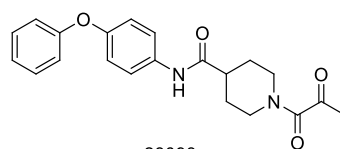
(82)

0/0



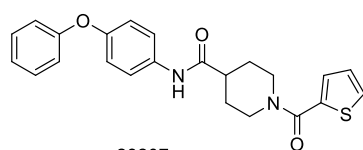
(83)

0/- -



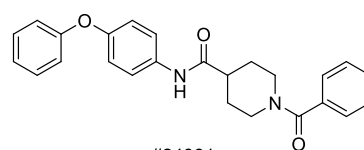
(84)

+/-



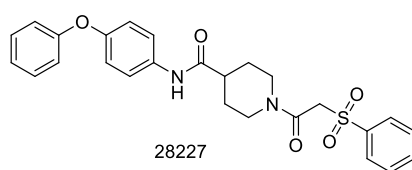
(85)

+/-



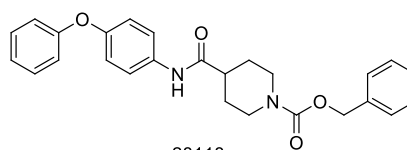
(86)

0/- -



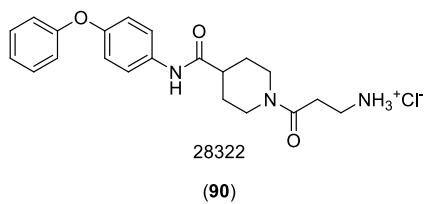
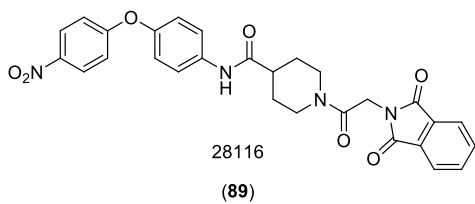
(87)

0/-



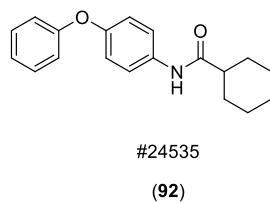
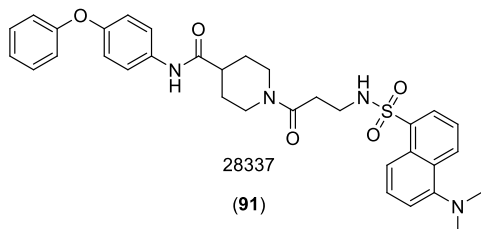
(88)

0/0



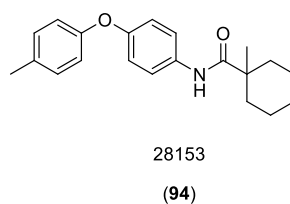
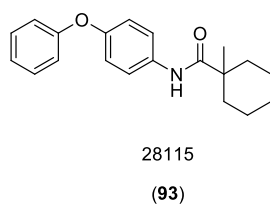
+++/-

0/0



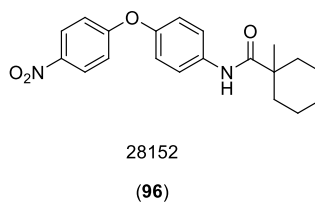
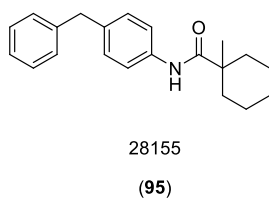
+/-

+/-



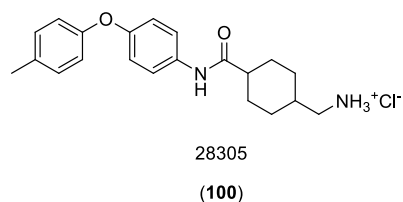
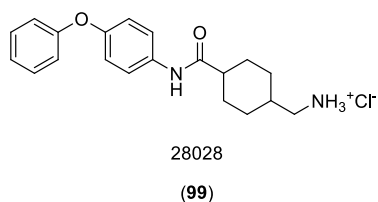
0/-

+/0



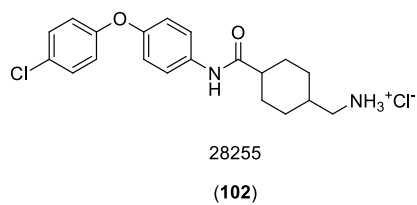
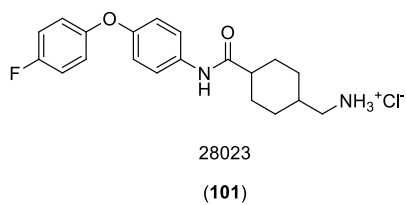
+/- -

+/- -

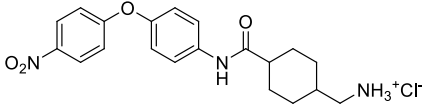
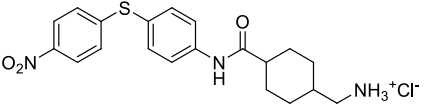
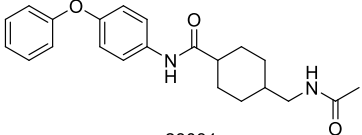
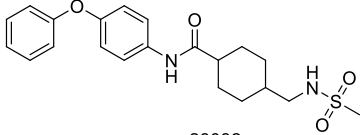
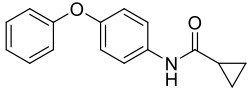
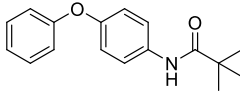
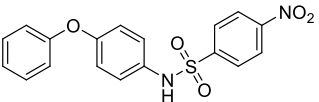
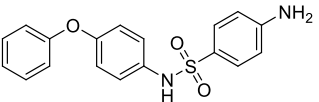
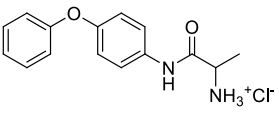
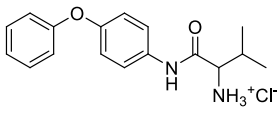
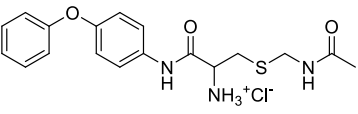
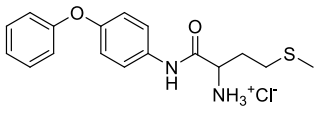


++/- -

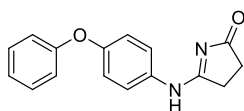
+/- -



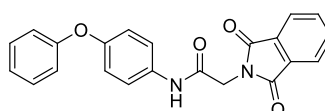
++/- -

++/- -	 28035 (103)	 28319 (104)	+++/- - -
0/-	 28031 (105)	 28032 (106)	0/- -
0/0	 28131 (107)	 28132 (108)	+/0
+/- -	 28076 (109)	 28127 (110)	0/- -
+/0	 28073 (111)	 28074 (112)	+/-
+/-	 28300 (113)	 28304 (114)	0/-

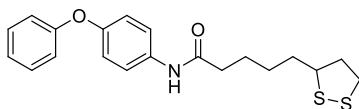
0/-

28313
(115)

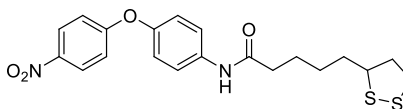
0/0

28135
(116)

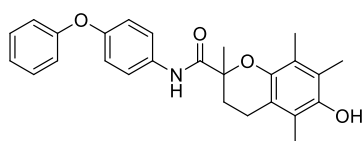
++/-

28138
(117)

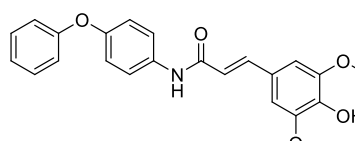
+/-

28211
(118)

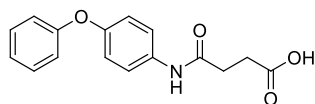
+++/- -

28258
(120)

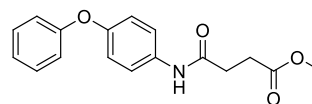
+++/- -

28264
(122)

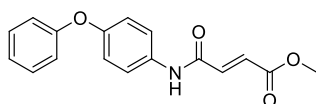
0/0

#24365
(124)

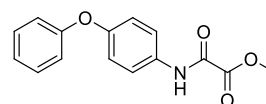
++/-

#28375
(125)

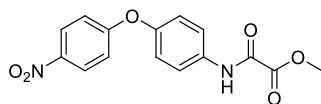
0/- -

28312
(126)

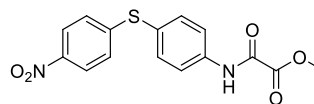
0/0

28247
(127)

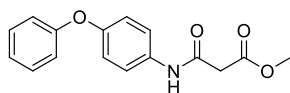
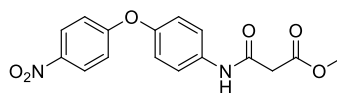
0/0

28277
(128)

0/0

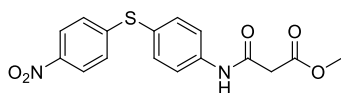
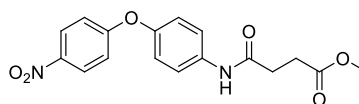
28250
(129)

0/0

28248
(130)28278
(131)

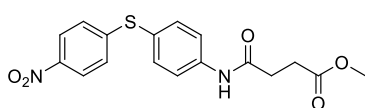
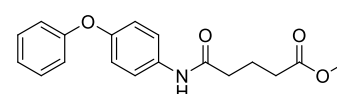
+/-

+/-

28265
(132)28233
(133)

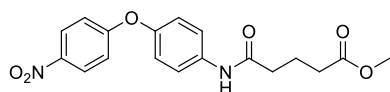
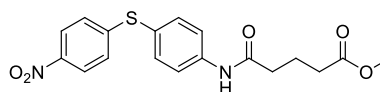
+/0

+/0

28268
(134)28249
(135)

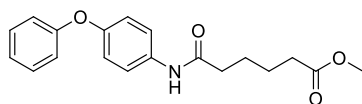
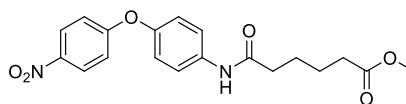
+/- -

+/-

28279
(136)28269
(137)

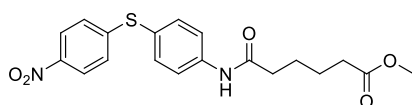
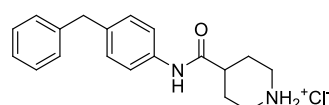
+/- -

0/- -

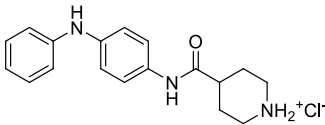
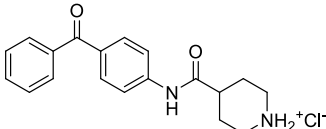
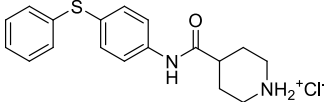
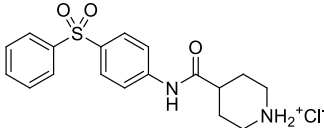
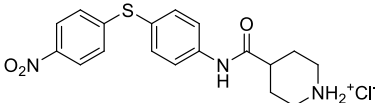
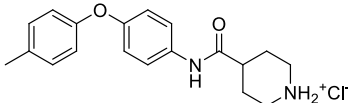
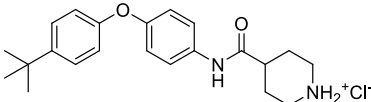
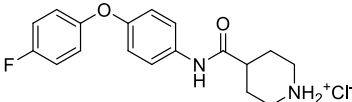
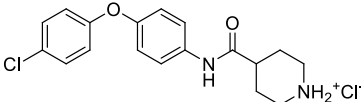
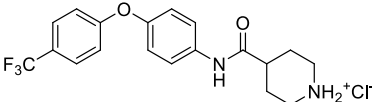
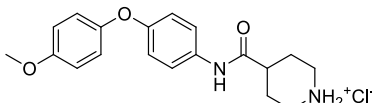
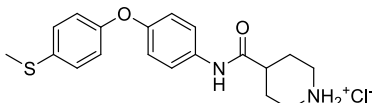
28329
(138)28331
(139)

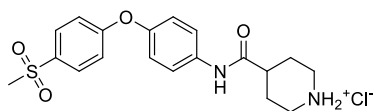
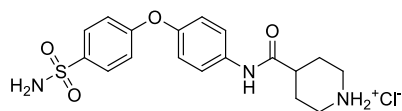
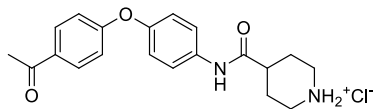
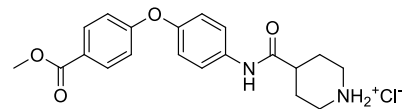
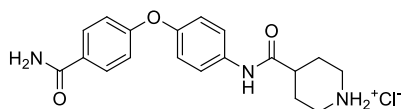
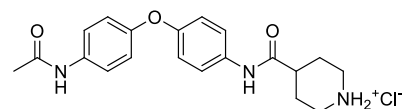
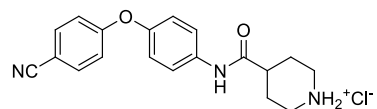
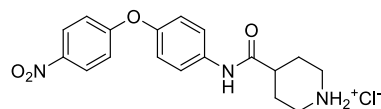
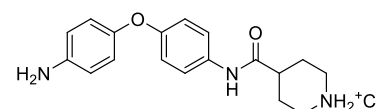
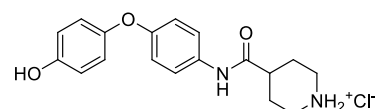
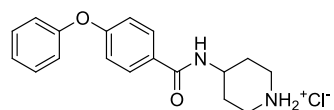
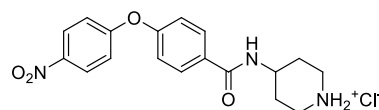
+/0

0/- -

28332
(140)28123
(17)

+/- -

+++/-		28122 (154)
		28174 (155)
+++/- - -		28126 (156)
		28328 (157)
+++/- -		28190 (158)
		28069 (176)
++/- -		28221 (177)
		28025 (52)
+/- -		28049 (178)
		28182 (179)
+/- -		28229 (180)
		28284 (181)

+ / 028280
(182)28339
(183)**0 / - -****+ / - -**28306
(184)28285
(185)**++ / - -****0 / 0**28307
(186)28213
(187)**0 / -****++ / 0**28181
(188)28038
(189)**++ / - -****++ / 0**28052
(190)28348
(175)**+ / 0****+ / -**24543
(191)28215
(192)**++ / - -**

Veröffentlichungen

***N*-Acyl Derivatives of 4-Phenoxyaniline as Neuroprotective Agents**

Marlene T. Barho, Sina Oppermann, Dr. Florian C. Schrader, Dr. Inga Degenhardt, Katharina Elsässer, Dr. Christof Wegscheid-Gerlach, Prof. Dr. Carsten Culmsee, Prof. Dr. Martin Schlitzer

(geteilte Erstautorschaft)

ChemMedChem, *Vol. 9*, Heft 10, 2260-2273, Oktober 2014

The antimalarial pipeline – an update

Dr. Florian C. Schrader, Marlene Barho, Iljana Steiner, Dr. Regina Ortmann, Prof. Dr. Martin Schlitzer

International Journal of Medical Microbiology, Vol. 302, Heft 4-5, 165-171, Oktober 2012

Structure-activity relationship studies on small molecule Bid-inhibitors

Marlene T. Barho, Dr. Sina Oppermann, Dr. Florian C. Schrader, Dr. Inga Degenhardt, Katharina Elsässer, Dr. Christof Wegscheid-Gerlach, Prof. Dr. Carsten Culmsee, Prof. Dr. Martin Schlitzer

Poster und Kurzvortrag im Rahmen der DPhG Jahrestagung 2014 (Annual Meeting)

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation mit dem Titel „**Entwicklung von neuroprotektiven Wirkstoffen basierend auf Amiden des 4-Phenoxyanilins und verwandten Verbindungen**“ selbstständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Ort, Datum, Unterschrift

Danksagung

Zum Schluss gilt es allen „Danke“ zu sagen, die mich während der Erstellung der Arbeit unterstützt und begleitet haben.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Schlitzer für die Möglichkeit, diese Arbeit über eine sehr interessante Aufgabenstellung in seinem Arbeitskreis anzufertigen zu dürfen sowie die Unterstützung in dieser Zeit. Besonders möchte ich mich auch für die Förderung während meines Studiums bedanken. Hätte ich eine andere Vorlesung über organische Chemie gehört, wäre ich heute sicherlich nicht an diesem Punkt angelangt.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Klebe danke ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Herrn Prof. Dr. Moritz Bünemann und Herrn Prof. Dr. Carsten Culmsee danke ich für die Bereitschaft, der Prüfungskommission anzugehören. Darüber hinaus danke ich Herrn Professor Culmsee für die gute und produktive Zusammenarbeit während der Promotionszeit.

Ein großer Dank gilt Dr. Sina Oppermann und Katharina Elsässer für die Testung der Substanzen und die gute Kooperation.

Meinen Kollegen Iljana Steiner, Eva Schäfer, Patrick Mäder, Lena Kraus, Dr. Inga Degenhardt und Marc Boomgaren aus dem Arbeitskreis Schlitzer danke ich für die angenehme Zeit und die zahlreichen lebhaften Gespräche über fachliche und außerfachliche Themen. Unsere gemeinsamen Unternehmungen werden mir immer in guter Erinnerung bleiben. Dr. Regina Ortmann und Reiner Müller möchte ich ebenfalls ganz herzlich für alle Unterstützung im Arbeitsalltag am Fachbereich danken. Es ist immer gut, jemanden zu haben, der weiß, wie der Hase läuft. Iljana Steiner, Eva Schäfer, Lena Kraus und Dr. Regina Ortmann danke ich für das gründliche Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ein großes Dankeschön gebührt meinen Auszubildenden Peter Henker, Tino Guarino und Michael Daude für ihren Einsatz im Labor.

Dr. Philipp Toth, Aileen Weißer und Sebastian Saupe danke ich für die schönen gemeinsamen Praktikumsdienste.

Dr. Christof Wegscheid-Gerlach danke ich für die Durchführung der Docking-Experimente, seine Unterstützung bei der Erstellung der schönen bunten Bildchen und für die konstruktiven Diskussionen.

Dr. Andrea Mädels, Dr. Inga Degenhardt und Dr. Swetlana Heinrich danke ich für die Einführung in die Mysterien des erfolgreichen und sicheren Arbeitens im Labor, vor allem während der zahlreichen Praktika.

Allen meinen Praktikanten, ob Schüler, Wahlpflicht oder Vertiefer, danke ich für ihre motivierte Mitarbeit. Ich hatte mir immer fest vorgenommen, euch alle namentlich zu erwähnen. Da die Zahl jedoch mittlerweile so groß ist, dass ich bestimmt jemanden vergesse, fühlt euch einfach alle angesprochen!

Allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Service-Abteilungen des Fachbereichs danke ich für ihre hervorragende Arbeit und die gute Zusammenarbeit.

Bei Frau Buder, Frau Linne, Frau Napierala, Frau Lorek, Frau Hartleben, Frau Schutte, Frau Lins und Kerstin Spanknebel möchte ich mich von Herzen für die Hilfe beim Zurechtfinden im Verwaltungs-Dschungel bedanken.

Zu guter Letzt gilt es auch meiner Familie und meinen Freunden Danke zu sagen, besonders meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Großeltern, die mich immer unterstützt und mir den nötigen Rückhalt bei allem gegeben haben. Von Jonathan Cramer kann ich wirklich sagen, dass er mir Freund, Familie und Lehrer ist. Danke für alles!